

ANTIDEPRESSIVA

dossier | **antidepressiva**

VAD

ANTIDEPRESSIVA

dossier | **antidepressiva**



Colofon

Auteur
Ninke Reusens, wetenschappelijk medewerker bij Farmaka

Lay-out en druk cover
www.epo.be

Verantwoordelijke uitgever
P. Van Deun, Vanderlindenstraat 15, 1030 Brussel
wettelijk depotnummer: D/2017/6030/25









VAD, Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs
Vanderlindenstraat 15, 1030 Brussel
T 02 423 03 33 | F 02 423 03 34 | vad@vad.be | www.vad.be

Inhoudsopgave

1 Inleiding

Dit dossier is een weergave van de wetenschappelijke literatuur over antidepressiva anno 2017. Deze geneesmiddelen worden massaal voorgeschreven en vaak langdurig ingenomen. Dit ondanks het feit dat ze, op enkele zeldzame uitzonderingen na, niet geïndiceerd zijn voor een langdurige behandeling.

Antidepressiva beïnvloeden verschillende neurotransmitters ter hoogte van het zenuwstelsel. Er zijn verschillende klassen naargelang de aard van deze beïnvloeding. Ondanks het bestaan van hypotheses betreffende hun antidepressieve werking, is het exacte werkingsmechanisme dat aan de basis ligt van het antidepressieve effect tot op de dag van vandaag niet gekend.

In het dossier worden de geneesmiddelen met hun generieke naam genoemd. De tabel met stofnamen en merknamen geeft de in België beschikbare merknamen van deze middelen.

Hun werkzaamheid is aangetoond bij verschillende psychiatrische aandoeningen (depressieve stoornissen, angststoornissen, obsessieve-compulsieve stoornis, posttraumatische-stressstoornis). Sommige hebben een effect bij neuropathische pijn, bij bedwateren en bij rookstop.

De meest gebruikte antidepressiva zijn de selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) en de tricyclische antidepressiva (TCA's). De andere middelen zijn tweede keuze, vaak omwille van een groter risico op ongewenste effecten, soms omwille van een gebrek aan bewijs van werkzaamheid.

De aandoeningen waarbij antidepressiva gebruikt worden, hebben vaak een negatief effect op de kwaliteit van leven. De mensen kampen met psychisch lijden, er is een stoornis op affectief, cognitief en fysiek vlak. Voor een goed resultaat is een integrale aanpak nodig die de gezondheidsbevorderende hulpbronnen van de persoon exploreert en versterkt. De ondersteuning van dit proces zal in hoofdzaak psychisch en sociaal zijn. Voor de meeste indicaties waarbij antidepressiva werkzaam zijn, is een niet-medicamenteuze aanpak (levensstijlaanpassingen en psychotherapie) de eerstekeuzebehandeling. Als de aandoening ernstig is of als er onvoldoende effect is van de niet-medicamenteuze behandeling, dan overweegt men om hieraan een medicamenteuze behandeling te associëren. Deze beslissing gebeurt in overleg met de patiënt. Hij of zij wordt dan geïnformeerd over het te verwachten effect en de ongewenste effecten. Goede afspraken voor een herevaluatie en eventueel (geleidelijk) stoppen van de behandeling zijn belangrijk om een onnodig chronische behandeling te vermijden.

2 Werkingsmechanismen van antidepressiva

2.1 Samenvatting

- De antidepressiva zorgen voor een verhoging van de concentratie van serotonine en/of noradrenaline en/of dopamine in de neuronale synapsspleet in het centraal zenuwstelsel.

	serotonine	noradrenaline	dopamine	melatonine
Selectieve serotonine heropnameremmers	↗	-	-	-
Selectieve noradrenaline heropnameremmers	Zwak ↗	↗	-	-
Tricyclische antidepressiva	↗	↗ (maprotiline en nortriptyline)	-	-
Niet-selectieve serotonine heropnameremmers	↗	↗	↗ (venlafaxine, trazodon)	-
Bupropion	Zwak ↗	↗	↗	-
MAO-inhibitoren	↗	↗	↗	
Agomelatine	-	↗	↗	↗
Tetracyclische antidepressiva	↗	↗		-
Hypericum perforatum	↗	↗	↗	-

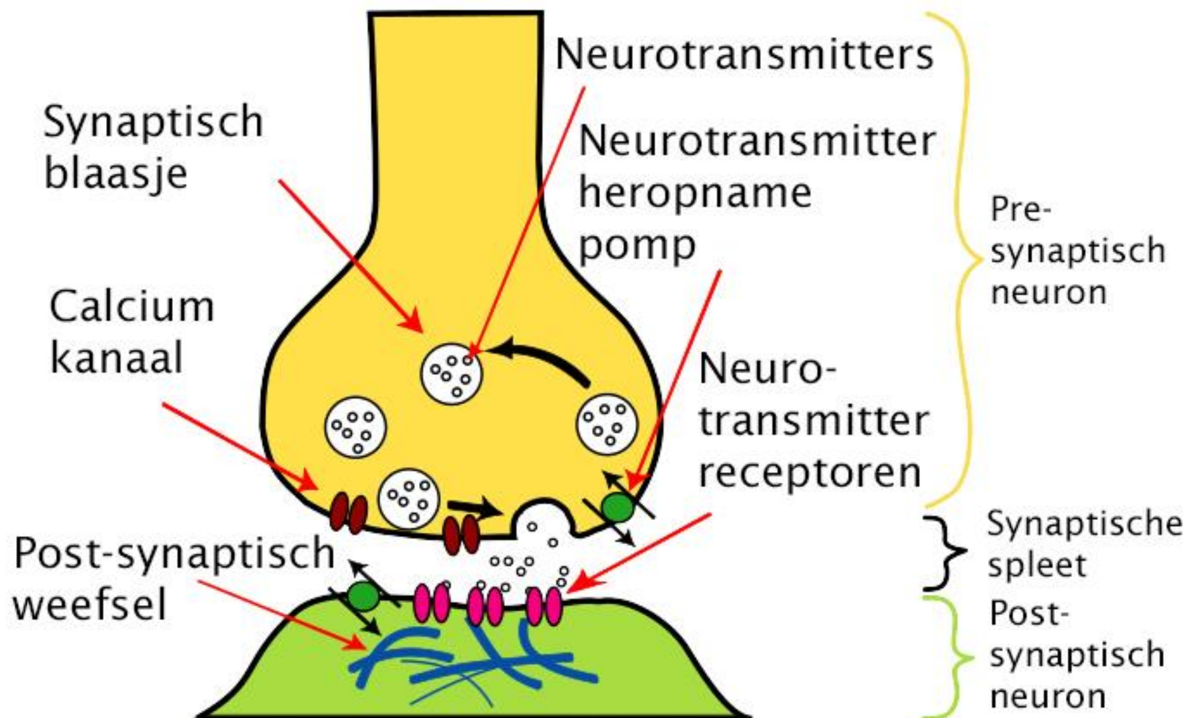
- Het exacte werkingsmechanisme voor het antidepressief effect van de antidepressiva is onbekend. De hypothese dat verlaagde spiegels van neurotransmitters aan de basis liggen van een depressie en dat de antidepressiva het chemische evenwicht herstellen lijkt niet te kloppen.

2.2 Inleiding

Antidepressiva worden onderverdeeld op basis van hun invloed op verschillende neurotransmitters (voornamelijk serotonine en noradrenaline, in mindere mate dopamine). Deze neurotransmitters staan in voor de informatiedoorstroming tussen neuronen. Het exacte werkingsmechanisme voor het antidepressief effect van de antidepressiva is onbekend. De hypothese dat verlaagde spiegels van neurotransmitters aan de basis van een depressie liggen en dat de antidepressiva het chemische evenwicht herstellen lijkt niet te kloppen (Healy, 2015). Deze hypothese is de basis van de “serotonine mythe”: bij mensen met angststoornissen en depressie zou er een tekort bestaan aan serotonine en noradrenaline. Antidepressiva zouden dit tekort terug aanvullen. In werkelijkheid lijkt er echter geen correlatie tussen antidepressieve werking en de sterkte van de serotonineheropnameremmer. Er zijn in de hersenen allerlei regelmechanismen die ervoor zorgen dat de neurotransmitters binnen bepaalde grenzen blijven. Men weet nog steeds niet of SSRI’s het serotonineniveau verhogen of verlagen. Het verband tussen de

antidepressieve werking van de geneesmiddelen en hun effect op de neurotransmitters is dus tot op de dag van vandaag onduidelijk (Caria, 2016).

Hun ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen zijn wel deels voorspelbaar aan de hand van hun effecten op de verschillende neurotransmitters (Caria, 2016).



2.3 Selectieve heropnameremmers

2.3.1 Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)

Geneesmiddelen: citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline.

SSRI's of selectieve serotonine heropnameremmers remmen selectief de heropname van serotonine in de presynaptische neuronen van het centrale zenuwstelsel. Daardoor verhoogt de concentratie van serotonine in de synapsspleet. Hierdoor wordt een groot aantal postsynaptische 5-HT_2 receptortypes gestimuleerd. Hun exacte werkingsmechanisme is niet gekend. Hun antidepressieve werking is mogelijk veroorzaakt door een verandering (op lange termijn) in de postsynaptische receptoren en een afname van de 5-HT_2 receptoren (Nederland, 2017).

2.4 Selectieve noradrenaline-heropnameremmers

Geneesmiddel: reboxetine

Reboxetine remt de heropname van noradrenaline in de synaptische spleet. Het heeft een zwak effect op de serotonine-heropname en heeft geen invloed op de opname van dopamine (Sweetman, 2009).

2.5 Niet-selectieve heropnameremmers

2.5.1 Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten

Geneesmiddelen: amitriptyline, clomipramine, dosulepine, imipramine, maprotiline, nortriptyline.

TCA's of tricyclische antidepressiva remmen de synaptische heropname van noradrenaline (maprotiline, nortriptyline) en/of serotonine in de presynaptische neuronen van het centrale zenuwstelsel, waardoor de concentratie van noradrenaline en/of serotonine in de synapsspleet toeneemt. Ze hebben vaak ook een anticholinerge[1], (bloeddrukverlagende) en/of antihistaminerge[2] werking. Hun exacte werkingsmechanisme is niet gekend. Hun antidepressieve werking is mogelijk veroorzaakt door een verandering (op lange termijn) in de postsynaptische receptoren en een afname van de 5-HT_2 receptoren (Nederland, 2017).

Imipramine wordt ook gebruikt bij bedwateren, maar het werkingsmechanisme is niet gekend. Door zijn anticholinerge werking vermindert het de prikkelbaarheid van de blaas. Het zou ook de slaapdiepte beïnvloeden. Het effect is dosisafhankelijk en treedt snel in (Boomsma, Van Dijk, Dijkstra, & al., 2006).

2.5.2 Niet-selectieve serotonineheropnameremmers

Geneesmiddelen: duloxetine, venlafaxine, trazodon

Duloxetine en venlafaxine remmen de synaptische heropname van voornamelijk serotonine en noradrenaline in het centrale zenuwstelsel, waardoor de concentratie van serotonine en noradrenaline in de synapsspleet toeneemt. Venlafaxine remt ook zwak de heropname van dopamine. Hun exacte werkingsmechanisme is niet bekend. Hun antidepressieve werking wordt mogelijk verklaard daar zij op lange termijn aanleiding geven tot een afname van de postsynaptische 5-HT_2 receptoren (Nederland, 2017).

Trazodon remt de heropname van serotonine sterker dan van noradrenaline. Bij lage doses heeft het een serotonine-antagonistische werking; in hoge dosis is het een serotonineheropnameremmer. Het heeft geringe anticholinerge en antihistaminerge werking. Het heeft een sterk sederend effect, vermoedelijk ten gevolge van remmende werking op het sympatische zenuwstelsel (α-adrenerge blokkade). Het sympatische zenuwstelsel is het deel van het zenuwstelsel dat het lichaam op actie voorbereid (Nederland, 2017).

[1] Anticholinerge effecten (gebruikt in therapie): darmkrampstillend, verbeteren van urine-incontinentie, bronchodilatatie, verminderen van beven. Centrale ongewenste anticholinerge effecten: duizeligheid, zelden cognitieve achteruitgang en delirium, met of zonder agitatie. Perifere ongewenste anticholinerge effecten: monddroogte (met verhoogd risico van tandcariës) en droge ogen, verminderde zweetsecretie, nausea en obstipatie, gezichtsstoornissen, urineretentie, zelden tachycardie en ritmestoornissen (BCFI, 2017).

[2] Perifere anti-histaminerge effecten: anti-allergische en jeukstillende werking. Centrale anti-histaminerge effecten: sederende dempende werking op het centrale zenuwstelsel (Nederland, 2017).

2.5.3 Noradrenaline- en dopamine heropnameremmers
Geneesmiddel: bupropion

Bupropion remt de synaptische heropname van noradrenaline en dopamine, er is ook een minimale remming van de heropname van serotonine. Hierdoor neemt de concentratie van noradrenaline en dopamine toe. Naast zijn antidepressieve eigenschappen is bupropion ook werkzaam om rookstop te ondersteunen. Het exacte werkingsmechanisme bij depressie en bij het stoppen met roken is onbekend. Vermoedelijk compenseert de verhoogde beschikbaarheid van dopamine de afgenomen dopaminerge-transmissie die optreedt na het stoppen met een verslavende activiteit. Dit zou de ontwenningsverschijnselen en de behoefte om te roken verminderen (Nederland, 2017).

2.6 Monoamineoxidase (MAO)-inhibitoren
Geneesmiddel: moclobemide, fenelzine

Moclobemide zorgt voor een omkeerbare en selectieve remming van het enzym monoamine-oxidase A (MAO-A): de binding tussen het enzym en het geneesmiddel is tijdelijk, waardoor de activiteit van het enzym zich weer herstelt. Fenelzine zorgt voor een onomkeerbare en niet-selectieve remming van het enzym monoamine-oxidase (MAO-A en B): er is een permanente inactivering van het enzym en de enzymfunctie wordt pas hersteld als er nieuwe enzymen zijn aangemaakt. Door beide producten wordt de afbraak van monoaminerge neurotransmitters (zoals serotonine, noradrenaline en dopamine) geremd, en neemt de concentratie van deze neurotransmitters in het centraal zenuwstelsel toe. Het exacte werkingsmechanisme van deze MAO-inhibitoren bij depressie is niet volledig bekend. Fenelzine vermindert op lange termijn de dichtheid van β-adrenerge en serotonerge 5-HT_2-receptoren (Hulpgids.nl, 2017; Nederland, 2017).

2.7 Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren

2.7.1 *Melatonine agonisten*
Geneesmiddel: agomelatine

Agomelatine bindt aan melatonine-receptoren MT1 en MT2. Melatonine is een lichaamseigen hormoon dat door de pijnappelklier afgegeven wordt volgens een slaapwaakritme, onder andere gereguleerd door licht. Het heeft een slaapverwekkend effect. Het regelt het slaap-waakritme. Agomelatine is ook een antagonist voor serotonine 5-HT_{2c}. Het 5-HT_{2c}–antagonisme remt GABA-neuronen, die op hun beurt noradrenaline- en dopamine-circuits remmen. Hierdoor ontstaat er een verhoging van de noradrenaline- en dopamineafgifte, in het bijzonder in de frontale cortex (Nederland, 2017). Het exacte antidepressieve werkingsmechanisme is onbekend.

2.7.2 *Tetracyclische antidepressiva*
Geneesmiddel: mianserine, mirtazapine

De tetracyclische antidepressiva blokkeren de presynaptische α_2-adrenerge receptoren. Hierdoor neemt de concentratie van noradrenaline en serotonine in de synapsspleet toe. Ze blokkeren de 5-HT_2-receptoren en in geringe mate de α_1-receptoren. Ze hebben een sterke antihistaminerge (H_1) werking[2] en mirtazapine blokkeert ook de 5-HT_3-receptoren.

Naast de antidepressieve werking zijn ze ook jeukstillend, en mirtazapine heeft ook een sederend effect. Het exacte werkingsmechanisme bij depressie is niet gekend.

2.8 Hypericum perforatum of sint-janskruid

Geneesmiddel: hypericum perforatum

Hypericum perforatum remt de heropname van serotonine in het presynaptische neuron en remt het enzym mono-amine-oxidase (MAO). Het werkingsmechanisme bij depressie is niet gekend.

3 Wetenschappelijk onderbouwd effect van de antidepressiva

3.1 Samenvatting

Het werkingsmechanisme van antidepressiva is nog steeds niet volledig duidelijk.

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's):

- Zijn, in combinatie met psychotherapie, werkzaam bij matige tot ernstige depressie. Ze zijn samen met de TCA's middelen van eerste keuze.
- Zijn werkzaam bij veralgemeende angststoornis, paniekstoornis, sociale fobie, obsessieve-compulsieve stoornis en PTSD. Psychotherapie is bij deze aandoeningen de eerstekeuzebehandeling. Deze kan gecombineerd worden met medicamenteuze therapie.

Selectieve noradrenaline-heropnameremmer: Reboxetine

- Reboxetine blijkt niet werkzaam.

Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten:

- Zijn, in combinatie met psychotherapie, werkzaam bij matige tot ernstige depressie. Ze zijn samen met de SSRI's middelen van eerste keuze.
- Imipramine is werkzaam bij veralgemeende angststoornis. Imipramine en clomipramine zijn werkzaam bij paniekstoornis.
- Amitryptiline is werkzaam bij neuropathische pijn.

Niet-selectieve serotonineheropnameremmers:

- Duloxetine en venlafaxine zijn werkzaam bij matige tot ernstige depressie. Omwille van hun ongewenste effecten zijn het geen eerstekeuzemiddelen.
- Duloxetine en venlafaxine zijn werkzaam bij veralgemeende angststoornis, venlafaxine is ook werkzaam bij paniekstoornis en sociale fobie. Psychotherapie is bij deze aandoeningen de eerstekeuzebehandeling. Deze kan gecombineerd worden met medicamenteuze therapie.
- Duloxetine is werkzaam bij neuropathische pijn.
- Trazodon is dermate sederend dat het in werkzame dosis onbruikbaar is als antidepressivum.

Noradrenaline- en dopamine heropnameremmers:

- Bupropion is werkzaam bij rookstop, de plaats van het product als antidepressivum is onduidelijk.

MAO-inhibitoren

- MAO-inhibitoren zijn werkzaam bij milde, matige of ernstige depressie.
- Moclobemide is werkzaam bij sociale fobie.
- Omwille van het risico op ernstige ongewenste effecten en interacties met andere middelen zijn dit geen eerste keuze middelen.

Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren:

- De werkzaamheid van agomelatine is onduidelijk.
- Mirtazapine werkt mogelijks sneller en iets beter dan de SSRI's en de TCA's. Omwille van de ongewenste effecten (agranulocytose) is het geen middel van eerste keuze.
- Mianserine is een werkzaam antidepressivum. Omwille van sedatie en mogelijke agranulocytose is het geen eerste keuze.

Sint-janskruid:

- De werkzaamheid, dosering en ongewenste effecten van sint-janskruid bij de behandeling van depressie is onduidelijk.

3.2 Inleiding

We weten niet waarom antidepressiva werken. Ook weten we niet waarom ze bij de helft van de mensen werken en bij de andere helft niet. Een groot probleem bij de evaluatie van wetenschappelijke onderzoeken is dat de studies met positieve resultaten eerder worden gepubliceerd dan studies met negatieve resultaten. Hierdoor zal het effect van een antidepressivum overschat worden. Er wordt al lang gepleit om alle onderzoeken te registreren, zodat er een duidelijker beeld ontstaat op grond waarvan men meer betrouwbare conclusies kan trekken (Schenau, 2016).

3.3 Selectieve heropnameremmers

3.3.1 Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)

Geneesmiddelen: citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline.

SSRI's worden, samen met de TCA's (tricyclische antidepressiva) aanbevolen voor de behandeling van een matige tot ernstige depressie (zie 4.1.2.1. begrippen bij acute depressie), dit op basis van matig bewijs van werkzaamheid. Ze lijken alle ongeveer even werkzaam en de keuze zal afhankelijk zijn van de potentiële ongewenste effecten en de halfwaardetijd[3] (Declercq et al., 2017).

SSRI's zijn bewezen werkzaam bij veralgemeende angststoornis, paniekstoornis en sociale fobie. Hun effect wordt overdreven positief voorgesteld door het selectief rapporteren van positieve studies en uitkomsten. Het stopzetten van de behandeling gaat gepaard met een belangrijk risico op herval (BCFI, 2008-2015).

SSRI's zijn bewezen werkzaam bij een obsessieve-compulsieve stoornis. Vaak zijn hoge dosissen nodig en duurt het 12 weken vooraleer de medicatie optimaal werkt (Brakoulias, 2015).

Als er medicatie gestart wordt bij PTSD (posttraumatische stressstoornis) gaat de eerste keuze uit naar een SSRI. Men kan al na twee weken een therapie-effect verwachten. Ook hier zijn soms hoge dosissen nodig (Wallace & Cooper, 2015).

3.3.2 Selectieve noradrenaline-heropnameremmers

Geneesmiddel: reboxetine

Het is onduidelijk of dit product werkzaam is. (Declercq et al., 2017) Bij analyse van zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies komt men tot het besluit dat reboxetine niet werkzaam is. Er zijn, zoals bij de andere antidepressiva, multipele ongewenste effecten bekend (Eyding et al., 2010).

[3] Halfwaardetijd: dit is de tijd die nodig is voordat de helft van het geneesmiddel uit het bloed verdwenen is. Na ongeveer 5 keer de halfwaardetijd is de stof uit het bloed verdwenen. Middelen met een korte halfwaardetijd geven makkelijker ontwenningsverschijnselen. Bij middelen met een lange halfwaardetijd verdwijnt het geneesmiddel zo langzaam uit het bloed dat het zichzelf min of meer afbouwt. In geval van interacties met andere geneesmiddelen (hyponatriëmie, bloedingen, serotoninesyndroom) kan een lange halfwaardetijd de behandeling bemoeilijken.

3.4 Niet-selectieve heropnameremmers

3.4.1 Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten

Geneesmiddelen: amitriptyline, clomipramine, dosulepine, imipramine, maprotiline, nortriptyline.

TCA's worden samen met SSRI's aanbevolen voor de behandeling van een matige tot ernstige depressie (zie 4.1.2.1. begrippen bij acute depressie), dit op basis van matig bewijs van werkzaamheid. Er kan geen specifiek TCA naar voor geschoven worden op basis van werkzaamheid. De keuze zal bepaald worden aan de hand van de ongewenste effecten (Declercq et al., 2017).

Imipramine heeft een bewezen werkzaamheid bij veralgemeende angststoornis en paniekstoornis. Clomipramine heeft een bewezen werkzaamheid bij paniekstoornis. Het effect ervan wordt overdreven positief voorgesteld door het selectief rapporteren van positieve studies en uitkomsten. Het stopzetten van de behandeling gaat gepaard met een belangrijk risico op herval (bcfi, 2016b).

Amitriptyline is bewezen werkzaam bij neuropathische pijn (BCFI, 2015a).

Imipramine is bewezen werkzaam (beperkt effect) bij bedwateren. Maar omwille van zijn ongewenste effecten en gevaar bij overdosis is desmopressine het voorkeursmiddel. Niet-medicamenteuze behandelingen genieten de voorkeur (Boomsma et al., 2006).

3.4.2 Niet-selectieve serotonineheropnameremmers

Geneesmiddelen: duloxetine, venlafaxine, trazodon

Er is voor duloxetine bij de behandeling van een matige tot ernstige depressie (zie 4.1.2.1. Begrippen bij acute depressie) geen betere werkzaamheid aangetoond dan voor de SSRI's en de TCA's. En het heeft meer ongewenste effecten (NICE, 2016).

Venlafaxine heeft bij de behandeling van een matige tot ernstige depressie mogelijks een betere werkzaamheid dan de SSRI's. Dit is mogelijks meer van belang bij therapieresistente depressies. Het heeft meer ongewenste effecten dan de SSRI's (Declercq et al., 2017).

Duloxetine en venlafaxine zijn bewezen werkzaam bij veralgemeende angststoornis. Venlafaxine is ook werkzaam bevonden bij paniekstoornis en sociale fobie. Het stopzetten van de behandeling gaat gepaard met een belangrijk risico op herval. Hun effect wordt overdreven positief voorgesteld vanwege het selectief rapporteren van positieve studies en uitkomsten (Declercq et al., 2017).

Duloxetine is werkzaam bij neuropathische pijn (BCFI, 2015a).

Trazodon is dermate sederend dat het in werkzame dosis onbruikbaar is als antidepressivum (Declercq et al., 2017). Het wordt, niet op basis van bewijs van werkzaamheid en buiten indicatie, vaak gebruikt bij slaapstoornissen.

3.4.3 Noradrenaline- en dopamine heropnameremmers
Geneesmiddel: bupropion

De plaats van bupropion als antidepressivum is onduidelijk. Het is een ouder product, een amfetaminederivaat, heeft verschillende ongewenste effecten en wordt gebruikt bij rookstop (Declercq et al., 2017).

3.5 Monoamineoxidase (MAO)-inhibitoren
Geneesmiddel: moclobemide, fenelzine

MAO-inhibitoren zijn bewezen beter werkzaam dan placebo bij volwassenen met milde, matige of ernstige depressie en bij atypische depressie[4] (matige kwaliteit van bewijs). Ze lijken even werkzaam als TCA's en SSRI's voor de behandeling van depressie. SSRI's zijn ook bij atypische depressie[4] even werkzaam als de MAO-inhibitoren (Cipriani, Babui, Butler, Hatcher, & Geddes, 2011; Cleare et al., 2015).

Moclobemide is bewezen werkzaam bij sociale fobie (BCFI, 2008-2015). Dit is geen eerstekeuzemiddel.

3.6 Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren

3.6.1 Melatonine agonisten
Geneesmiddel: agomelatine

Het is onduidelijk of agomelatine bij depressie beter werkzaam is dan placebo. Mede omwille van zijn ongewenste effecten wordt het gebruik ervan niet aangeraden (Rédaction Prescrire, 2015).

3.6.2 Tetracyclische antidepressiva
Geneesmiddel: mianserine, mirtazapine

Mirtazapine heeft bij matige tot ernstige depressie mogelijks een snellere werking dan de SSRI's en de TCA's en een iets betere werkzaamheid. Omwille van de ongewenste effecten is het geen eerste keuze (Declercq et al., 2017).

Mirtazapine is bewezen werkzaam voor de behandeling van sociale fobie. Het stopzetten van de behandeling gaat gepaard met een belangrijk risico op herval (BCFI, 2008-2015).

Mianserine is werkzaam bij matige tot ernstige depressie. Het middel is sterk sedatief en kan als bijwerking agranulocytose hebben. Er zijn veiligere alternatieven (Nederland, 2017).

---

[4] Atypische depressie: subtype van depressie gekenmerkt door stemmingsreactiviteit (d.w.z. stemming klaart op als reactie op actuele of potentiële positieve gebeurtenissen) en twee of meer bijkomende symptomen (verhoogde eetlust/gewichtstoename, toegenomen slaap, dodelijke vermoeidheid/zwaar gevoel, alsof de ledematen van lood zijn, gevoeligheid voor vermeende afwijzing als persoonlijkheidstrek met significante sociale en beroepsmatige beperkingen als gevolg. Het is geen ongewoon of ongebruikelijk klinisch beeld, zoals de term zou kunnen impliceren (APA, 2013).

3.7 Hypericum perforatum of sint-janskruid

Er is voor sint-janskruid bij de behandeling van een depressie onduidelijkheid betreffende werkzaamheid, dosering en ongewenste effecten. Het interageert met verschillende andere geneesmiddelen (Declercq et al., 2017).

4 Verantwoord gebruik van antidepressiva

4.1 Bij depressieve stemmingsstoornissen

4.1.1 Wat is een depressieve stemmingsstoornis?

4.1.2 Acute depressie

4.1.2.1 Begrippen

Men stelt de diagnose depressie op basis van een exploratief gesprek. Er is volgens de DSM-5 sprake van een majeure depressie als vijf van volgende symptomen (waaronder zeker één van de eerste twee) gedurende minstens twee weken praktisch dagelijks gedurende het grootste deel van de dag aanwezig zijn (APA, 2013).

1. Sombere stemming
2. Verlies van interesse of plezier in dagelijkse activiteiten
3. Verandering in lichaamsgewicht
4. Slaapproblemen
5. Psychomotorische agitatie of remming
6. Verlies van zelfwaardering
7. Concentratiestoornissen
8. Terugkerende gedachten aan de dood, suïcidegedachten of -plannen

Met het oog op behandeling wordt een depressie naar ernstgraad ingedeeld als "matig tot ernstige depressie" of als "milde tot matige depressie". De ernstinschatting gebeurt op basis van het inschatten van het aantal symptomen, de lijdensdruk die de persoon ervaart en de weerslag die de symptomen op het functioneren hebben. Er wordt ook rekening gehouden met de weerbaarheid van de patiënt, de aanwezigheid van risicofactoren zoals middelenmisbruik en aan- of afwezigheid van steun in de omgeving. Deze inschatting is deels subjectief en "matige depressie" is als een moeilijk te definiëren "tussen"-categorie op te vatten. Deze beoordeling wordt in de richtlijn "depressie bij volwassenen" verkozen boven het tellen van symptomen, omdat dit tekortschiet voor het inschatten van de ernst (Declercq et al., 2017).

Het doel van de behandeling van depressieve stemmingsstoornissen is het verlichten van de lijdensdruk, het beperken van de negatieve fysieke, psychische en relationele invloed en het risico op zelfdoding te verminderen (Declercq et al., 2017).

Er wordt steeds nagegaan of de depressieve symptomen niet kunnen worden toegeschreven aan de effecten van een middel:

- Depressogene geneesmiddelen (Van Weel-Baumgarten et al., 2012):
  - flunarizine (antimigrainemiddel, enige middel met **absolute contra-indicatie** bij depressie)
  - geneesmiddelen met een **relatieve contra-indicatie**: topiramaat, systemische corticosteroïden, gonadoreline (hypothalamushormoon) en zijn synthetische analoga, interferon-ɑ (antiviraal middel), aldesleukine (antitumoraal middel) mefloquine (antimalariamiddel) en modafinil (centraal stimulans).
  - Geneesmiddelen die **in verband gebracht zijn met het optreden van depressie**, maar dit verband werd nog onvoldoende aangetoond om ze als

gecontra-indiceerd te beschouwen: ACE-remmers, digoxine, statines en andere lipidenverlagende middelen, raloxifeen en varenicline.
    - Anticonceptiva zijn in de regel niet gecontra-indiceerd. Toch moet men een verandering van middel overwegen als verergering van depressieve klachten door pilgebruik wordt vermoed.
    - De invloed van β-blokkers op depressieve klachten is vermoedelijk niet groot.
- Depressieve gevoelens ten gevolge van afhankelijkheid van middelen zoals alcohol, cannabis, amfetamines, opioïden, benzodiazepines (Declercq et al., 2017).

4.1.2.2 Niet medicamenteus (Declercq et al., 2017)

Een goede samenwerking met de mantelzorgers en hulpverleners van de patiënt en de gezondheidswerker is aan te bevelen, als de patiënt hiertoe zijn toestemming geeft. Het kan helpen om de partner en/of de kinderen van de patiënt mee te nemen in het genezingsproces of ondersteuning aan hen aan te bieden. Patiëntenorganisaties (vb. Similes, Werkgroep Verder, …) kunnen nuttig zijn voor destigmatisering en lotgenotencontact. Sociale hulpverleners kunnen gericht werken rond schuldbemiddeling, werkheroriëntatie, … voor zover deze van belang zijn bij het tot stand komen van genezing van de depressie.

Onafhankelijk van de ernstgraad van een depressie wordt geadviseerd om te letten op dagstructurering, planning van activiteiten en slaaphygiëne. Aandacht voor vaste tijdstippen voor (gezond) eten en slapen, dagelijks naar buiten gaan, sociale contacten onderhouden, fysieke activiteit plannen en bespreken of de patiënt al dan niet blijft werken is belangrijk.

Bij een lichte tot matige depressie zijn begeleide zelfhulp, groepsprogramma's voor fysieke activiteit en cognitieve gedragstherapie in groep wetenschappelijk bewezen werkzame behandelingen. Gestructureerde groepsprogramma's voor fysieke activiteit worden amper aangeboden. Cognitieve gedragstherapie in groep wordt onder andere via de Centra voor Geestelijke Gezondheidszorg (CGG) aangeboden.

Bij een matige tot ernstige depressie wordt steeds geadviseerd om psychotherapie te starten. Cognitieve gedragstherapie is de eerstekeuzebehandeling. Goede alternatieven zijn relatietherapie, problem solving-therapie en kortdurende psychodynamische therapie.

In Vlaanderen kan de depressieve patiënt op sommige plaatsen bij de eerstelijnspsycholoog terecht. De aangeboden hulp is kortdurend en op herstel gericht (maximaal 5 à 10 sessies van 1 uur). Soms kan een kinesitherapeut of ergotherapeut gespecialiseerd in de aanpak van depressie een bijkomende rol opnemen. De patiënt kan in de tweede lijn terecht bij de psycholoog (privé of via een CGG) en/of psychiater (privé of via een CGG). Psycho-educatieve sessies en mindfulness-based cognitieve therapie worden in groepssessies aangeboden. Bij patiënten met ernstige depressie waarbij de ambulante zorg thuis onvoldoende is of de ernst van de situatie de veerkracht thuis overtreft kan een opname in een psychiatrisch ziekenhuis, al dan niet gevolgd door een periode van daghospitalisatie, noodzakelijk zijn (Declercq et al., 2017).

Het aanbod van online zorgverlening in het domein van de geestelijke gezondheidszorg neemt toe, maar voorlopig nog zonder toekenning van een kwaliteitslabel. De internationale tool "I fight depression", die zich baseert op de principes van cognitieve

gedragstherapie, wordt in Vlaanderen onderzocht als aanvullende digitale tool voor de reguliere zorg. Men is ook een online trainingsprogramma aan het ontwikkelen voor professionals (Declercq et al., 2017; EAAD, 2017).

In 2006 werd de campagne 'Fit in je Hoofd' gelanceerd voor alle inwoners van Vlaanderen. De aandacht gaat vooral naar degene die zich goed in hun vel voelen en dit willen vasthouden of naar degene die last hebben van een dipje en zichzelf willen versterken. Aan de hand van een online zelfhulpmodule, bestaande uit tien stappen (willekeurig te doorlopen), filmpjes en opdrachten kan de gebruiker zijn of haar veerkracht vergroten. De campagne heeft als doel de gebruiker buffers te leren inbouwen in het dagelijks leven om zo het gevoel van welbevinden te bewaken. Fit in je hoofd richt zich voornamelijk op gezonde individuen. Maar ook mensen met een psychiatrische aandoening of depressie kunnen op de site terecht. De tien stappen gaan er echter vanuit dat iemand nog voldoende kracht heeft om actief de eigen geestelijke gezondheid te versterken. Als iemand deze kracht niet meer heeft, is professionele hulp aangewezen. De website verwijst ook door naar de hulpverlening voor aangepaste hulp en therapie (Gezond Leven, 2017a, 2017b).

4.1.2.3 Medicamenteus (Declercq et al., 2017)

Er speelt een groot placebo-effect bij gebruik van antidepressiva in het kader van depressie. Studies tonen aan dat antidepressiva bij milde of matige depressie niet nuttig zijn. Er is een belangrijke vertekening door selectieve publicatie (studies die effect tonen worden gepubliceerd, studies die geen effect tonen raken niet gepubliceerd) waardoor het effect van antidepressiva overschat wordt. Bovendien zijn de meeste studies van korte duur (zes tot acht weken) waardoor het effect op lange termijn niet gekend is. De inschatting van het langetermijneffect berust op klinische ervaring. Een medicamenteuze behandeling met antidepressiva is vooral aangewezen bij ernstige depressie (Declercq et al., 2017).

Antidepressiva worden niet als standaardtherapie aanbevolen **bij milde depressies**. De baten-risicoverhouding voor het gebruik van antidepressiva bij deze indicatie is negatief. Ze zijn werkzamer dan placebo, maar hebben te veel ongewenste effecten. Er is wetenschappelijk bewijs dat antidepressiva minder werkzaam zijn bij mensen met minder ernstige symptomen (Declercq et al., 2017).

Antidepressiva kunnen wel overwogen worden bij mensen met voorgeschiedenis van matige tot ernstige depressie die voordien goed reageerden op antidepressiva, als depressieve symptomen meer dan twee jaar blijven aanslepen (cfr. chronische depressie of dysthyme stoornis), of als andere interventies onvoldoende effect hebben.

Bij een matige tot ernstige depressie wordt het starten met een antidepressivum aanbevolen. SSRI of TCA worden als eerste keuze aanbevolen op basis van matige kwaliteit van wetenschappelijk bewijs van werkzaamheid. Er wordt een effect van de medicatie verwacht binnen de vier à zes weken behandeling. De minimale behandeltermijn is zes maanden aan dezelfde dosis vanaf goede respons. Er zal bij voorkeur voor een SSRI gekozen worden als er een belangrijk suïciderisico is, bij cardiale pathologie, bij mannen met plasklachten (moeilijk plassen) en bij patiënten met een lage bloeddruk. Er is een voorkeur voor een TCA bij patiënten met de ziekte van Parkinson, bij gelijktijdig gebruik van NSAID's of plaatjesremmers of bij maag-darmbloedingen in de voorgeschiedenis. Het is belangrijk om een goede opvolging af te spreken, rekening houdend met de leeftijd en

het suïciderisico. Bij jonge personen (<30j) en bij een verhoogd suïciderisico is daarom een wekelijkse controle aangewezen. Bij een belangrijk risico op suïcide kan men het mobiel crisisteam inschakelen of dringend verwijzen naar een psychiater of een ziekenhuisopname (Declercq et al., 2017).

- **Keuze van een SSRI**: er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om een SSRI naar voor te schuiven op basis van de werkzaamheid. Fluvoxamine is geen goede keuze omwille van mogelijk meer ongewenste effecten. Fluoxetine heeft een zeer lange halfwaardetijd[3], waardoor het geen ontwenningsverschijnselen geeft. Paroxetine geeft door zijn korte halfwaardetijd problemen met ontwenningsverschijnselen bij de afbouw. Er zijn minder geneesmiddeleninteracties beschreven met citalopram en sertraline. Bij (es)citalopram is er bezorgdheid omwille van een dosisafhankelijk verhoogd cardiaal risicoprofiel ten gevolge van QT-verlenging en risico op levensbedreigende hartritmestoornissen, vooral bij overdosering (Declercq et al., 2017).
- **Keuze van een TCA**: er zijn onvoldoende argumenten om op basis van werkzaamheid voorkeur te formuleren voor een bepaald TCA. Amitriptyline is het meest anticholinerge product[1], nortriptyline het minst. Anticholinerge producten zijn tegenaangewezen bij dementie, geslotenhoekglaucoom, hartgeleidingsstoornis, prostatisme of voorgeschiedenis van urineretentie omwille van het risico op verergering van deze aandoeningen (Declercq et al., 2017).
- **De andere antidepressiva**:
  - Venlafaxine: mogelijks betere werkzaamheid dan andere SSRI's, maar onduidelijk of dit klinisch belangrijk is, mogelijk meer van belang bij ernstige of therapieresistente depressies. Anderzijds ook meer ongewenste effecten (Declercq et al., 2017).
  - Duloxetine: geen betere werkzaamheid tegenover de SSRI's en de TCA's en meer ongewenste effecten (NICE, 2016).
  - Reboxetine: Het is onduidelijk of dit product werkzaam is (Declercq et al., 2017). Er is bij dit middel een belangrijk probleem van vertekening door selectieve publicatie van studies die een voordeel van het product konden aantonen. Bij analyse van zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies komt men tot het besluit dat dit middel niet-werkzaam en potentieel schadelijk is (Eyding et al., 2010).
  - Agomelatine: Omwille van onduidelijkheid of ze beter werkzaam zijn dan placebo en omdat er verschillende, soms ernstige ongewenste effecten optreden, wordt dit middel niet aangeraden (Rédaction Prescrire, 2015).
  - Mirtazapine: Zou een snellere werking hebben en volgens sommige meta-analyses een iets betere werkzaamheid, maar is geen eerste keuze omwille van ongewenste effecten (Declercq et al., 2017).
  - Sint-janskruid: gebruik wordt afgeraden omwille van onduidelijkheid betreffende werkzaamheid, dosering, ongewenste effecten, interacties met andere geneesmiddelen (Declercq et al., 2017).
  - Bupropion: ouder antidepressivum, amfetaminederivaat, gebruikt bij rookstop, multipele ongewenste effecten, onduidelijk wat de plaats van dit antidepressivum is (Declercq et al., 2017).
  - Trazodon: dermate sederend dat het in werkzame dosis onbruikbaar is als antidepressivum (Declercq et al., 2017).

- MAO-inhibitoren: MAO-inhibitoren zijn bewezen werkzaam bij volwassenen met milde, matige of ernstige depressie en bij atypische depressie[4]. Ze lijken even werkzaam als TCA's en SSRI's voor de behandeling van depressie, en even werkzaam als SSRI's bij atypische depressie[4] (Cipriani et al., 2011; Cleare et al., 2015). Ze zijn geen eerste keuze in de eerste lijn wegens potentiële toxiciteit en kans op ernstige interacties met andere geneesmiddelen en voeding (tyraminehoudende voedingsmiddelen: vb. kaas en wijn) (Declercq et al., 2017).

- **Bij onvoldoende respons op het antidepressivum**:
  Als er onvoldoende respons komt op het instellen van een niet-medicamenteuze behandeling gecombineerd met een antidepressivum, overweegt men een verwijzing naar een psychiater. Een verhoging van de dosis van het gestarte SSRI wordt vaak toegepast omwille van een grote interindividuele variatie in de plasmaconcentratie en onzekerheid over de werkzame dosis bij een individuele patiënt. De werkzaamheid hiervan is niet bewezen. Bij het verhogen van de dosis van een TCA nemen de ongewenste effecten toe. Men kan overschakelen naar een ander product. Of een SSRI met een TCA combineren. Hierbij dient men rekening te houden met medicamenteuze interacties en een toename van de ongewenste effecten. Over het nut van het toevoegen van een antipsychoticum of een stemmingsstabilisator bestaat geen eenduidigheid in de literatuur (Declercq et al., 2017).

4.1.3 Chronische depressie (dysthyme stoornis)

Een chronische depressie of dysthyme stoornis is een milde (of matige) depressie die meer dan twee jaar duurt. Het effect van antidepressiva voor deze indicatie is wetenschappelijk onderbouwd. Het effect van psychotherapie bij deze patiënten lijkt kleiner te zijn dan bij een acute depressie (Declercq et al., 2017).

4.1.4 Recidiverende depressie

Bij patiënten die drie of meer depressie-episodes hebben doorgemaakt, is het sterk aanbevolen om te verwijzen voor mindfulness based cognitieve therapie. Groepssessies worden hiervoor aangeboden (Declercq et al., 2017).

4.1.5 Antenatale depressie

Een depressie tijdens de zwangerschap wordt verondersteld te reageren op dezelfde interventies die werkzaam bevonden werden voor de behandeling van depressie buiten de zwangerschap. Men moet tijdens de zwangerschap de voorkeur geven aan niet-medicamenteuze therapieën, tenzij er duidelijke winst te verwachten is van een medicamenteuze behandeling (SIGN, 2012). Als er een strikte indicatie is voor een antidepressivum, lijken de SSRI's sertraline en (es)citalopram aangewezen als eerste keuze. Tijdens het 3^{e} zwangerschapstrimester moet men rekening houden met een mogelijk verhoogd risico op persisterende pulmonale hypertensie[5] en ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene (Declercq et al., 2017; Nederland, 2017). De TCA's amitriptyline en nortriptyline zijn bij een strikte indicatie te gebruiken tijdens de

---

[5] Persisterende pulmonale hypertensie: door een hoge weerstand in de longbloedvaten stroomt het bloed van de baby moeilijk door de longen. Daardoor wordt er te weinig zuurstof opgenomen en te weinig koolstofdioxide uitgescheiden. De baby heeft een blauwe kleur, te snelle ademhaling en hartslag en reageert niet op het toedienen van zuurstof.

zwangerschap. Ook zij geven kans op ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene tijdens het 3e zwangerschapstrimester (Declercq et al., 2017; Nederland, 2017). Paroxetine, fluoxetine, clomipramine en imipramine worden best niet gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gezien de associatie met congenitale hartafwijkingen (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2011; Nederland, 2017). Zowel bij TCA's, SSRI's, duloxetine, venlafaxine en mirtazapine is er bij gebruik na de bevalling kans op ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene (Nederland, 2017). Fenelzine en reboxetine worden gedurende de volledige zwangerschap ontraden, net als dosulepineen duloxetine in het eerste trimester, omwille van onvoldoende gegevens betreffende veiligheid (Couneson B., 2017; Nederland, 2017). Sint-janskruid zou niet gebruikt mogen worden tijdens de zwangerschap (afwezigheid van gegevens betreffende werkzaamheid/veiligheid, grote kans op interacties met andere geneesmiddelen) (SIGN, 2012).

4.1.6 Postnatale depressie

Een majeure postpartumdepressie treft ongeveer 12-13% van de moeders in ontwikkelde landen. De aandoening is frequenter in ontwikkelingslanden. Er is goed wetenschappelijk bewijs dat psychosociale en psychologische interventies in de postnatale periode een gunstig effect hebben op depressieve symptomen, onmiddellijk en 1 jaar na de bevalling. Voor cognitieve gedragstherapie en interpersoonlijke therapie bestaat er het meeste bewijs van werkzaamheid. Er is aangetoond dat fysieke activiteit de depressieve symptomen verbetert (SIGN, 2012; Prodigy, 2013b). De werkzaamheid van niet-directieve counseling, psychodynamische therapie en groepstherapie is minder goed onderbouwd (SIGN, 2012). Als er een verslechtering is van de moeder-kind relatie, is er enig bewijs dat specifieke bijkomende interventies gericht op deze relatie de depressieve symptomen kunnen verbeteren (SIGN, 2012; Prodigy, 2013b). Bij een matige of ernstige depressie kan een behandeling met een SSRI of een TCA aangeboden worden. Als de moeder borstvoeding geeft, wordt gekozen voor de laagst mogelijke werkzame dosis gedurende een zo kort mogelijke periode (SIGN, 2012). Omwille van ethische redenen zijn er weinig wetenschappelijke gegevens over de werkzaamheid van antidepressiva bij vrouwen die borstvoeding geven. Gegevens over de veiligheid van antidepressiva gedurende de borstvoeding zijn beperkt en niet eenduidig (Prodigy, 2013b). Paroxetine komt in geringe mate in de moedermelk terecht en is daarom tijdens borstvoeding het SSRI van eerste keuze (Nederland, 2017). Ook sertraline komt in kleine hoeveelheden in de moedermelk en er zijn geen nadelige effecten op de zuigeling gemeld (Nederland, 2017). Als voor een TCA gekozen wordt gaat de voorkeur uit naar nortriptyline aangezien dit het minst lactatie-remmend is (Nederland, 2017). Bij de SSRI's worden fluoxetine, citalopram en escitalopram afgeraden voor gebruik tijdens de borstvoeding. Ze gaan in geringe mate over in de moedermelk, doch, in vergelijking met de andere SSRI's is deze hoeveelheid relatief hoog (SIGN, 2012; Couneson B., 2017). Toxische effecten (krampen, onrust, verminderde eetlust en gewichtsverlies) op het centraal zenuwstelsel van de zuigeling zijn niet uit te sluiten bij herhaald gebruik (Couneson B., 2017). De meeste TCA's zijn lactatieremmend. Nortriptyline is het minst lactatieremmend en verderzetten van borstvoeding is individueel af te wegen (Nederland, 2017). Gebruik van maprotiline, duloxetine, venlafaxine, trazodon, agomelatine, fenezine en sint-janskruid wordt ontraden tijdens borstvoeding (Nederland, 2017). Mirtazapine werkt licht lactatieremmend en gaat in geringe mate over in de moedermelk. Betekenis voor de zuigeling is niet bekend en het risico van gebruik wordt best individueel afgewogen (Couneson B., 2017; Nederland, 2017).

4.1.7 Samenvatting

- Men spreekt van **een depressie** wanneer een patiënt gedurende minstens twee weken praktisch dagelijks gedurende het grootste deel van de dag lijdt onder minstens 5 symptomen, waaronder *een sombere stemming* en/of *verlies van interesse of plezier in de dagelijkse* activiteiten en bijkomend: *verandering in lichaamsgewicht, slaapproblemen, psychomotore agitatie of remming, verlies van zelfwaardering, concentratiestoornissen en zelfmoordgedachten*. Met het oog op behandeling wordt een depressie naar ernstgraad ingedeeld als "milde tot matige depressie" of als "matige tot ernstige depressie".
- Een depressie kan veroorzaakt worden door depressogene geneesmiddelen en door afhankelijkheid van middelen (alcohol, cannabis, amfetamines, opioïden, benzodiazepines). Dit dient uitgesloten te worden.
- **Acute depressie**:
  - Bij **een lichte (tot matige) depressie** bestaat de behandeling voornamelijk uit niet medicamenteuze maatregelen. Dagstructurering, planning van activiteiten, en slaaphygiëne zijn belangrijk. Begeleide zelfhulp, groepsprogramma's voor fysieke activiteit, en cognitieve gedragstherapie zijn wetenschappelijk bewezen werkzame behandelingen. Antidepressiva zijn, behoudens uitzonderingen, niet aanbevolen omwille van een negatieve baten-risicoverhouding.
  - Bij **een matige tot ernstige depressie** is zowel niet-medicamenteuze als medicamenteuze behandeling aanbevolen. Dagstructurering, planning van activiteiten, en slaaphygiëne zijn belangrijk. Psychotherapie onder de vorm van cognitieve gedragstherapie is de eerstekeuzebehandeling. SSRI of TCA worden als eerstekeuzeantidepressiva sterk aanbevolen op basis van matige kwaliteit van wetenschappelijk bewijs van werkzaamheid. De keuze van het middel gebeurt individueel op basis van de comorbiditeit van de patiënt. Er wordt pas een effect van de behandeling verwacht binnen de vier à zes weken. De minimale behandeltermijn is zes maanden.
  - Andere antidepressiva: Venlafaxine en mirtazapine hebben mogelijks een betere werkzaamheid doch ze zijn geen eerste keuze omwille van hun ongewenste effecten. MAO-inhibitoren zijn geen eerste keuze wegens potentiële toxiciteit en de kans op ernstige interacties met andere geneesmiddelen en voeding. Duloxetine is niet werkzamer dan de SSRI's en de TCA's en geeft meer ongewenste effecten. Men is niet zeker van de werkzaamheid, van agomelatine, en soms zijn er ernstige ongewenste effecten. Trazodon is dermate sederend dat het in werkzame dosis onbruikbaar is als antidepressivum. De werkzaamheid en dosering van sint-janskruid is onduidelijk en het interageert met andere geneesmiddelen. De plaats van bupropion als antidepressivum is onduidelijk. Het is onduidelijk of reboxetine werkzaam is.
  - Bij onvoldoende respons na instellen van een therapie overweegt men een verwijzing naar een psychiater.
- Bij **een chronische depressie** is het effect van antidepressiva wetenschappelijk onderbouwd. Hier lijkt het effect van psychotherapie kleiner te zijn dan bij een acute depressie.

- Bij patiënten **die drie of meer depressie-episodes** hebben doorgemaakt wordt mindfulness-based cognitieve therapie sterk aanbevolen.
- Een behandeling van **een prenatale depressie** (depressie tijdens de zwangerschap) is identiek aan een behandeling van een depressie buiten de zwangerschap. Men moet hier uitdrukkelijk de voorkeur geven aan niet-medicamenteuze therapieën. Als er een duidelijke indicatie is voor antidepressiva lijken sertraline en (es)citalopram de eerste keuze. Gebruik tijdens het derde trimester is niet zonder risico's.
- Bij een **postnatale depressie** is er voor cognitieve gedragstherapie en interpersoonlijke therapie het meeste bewijs van werkzaamheid. Als de vrouw borstvoeding geeft en er een duidelijke indicatie is voor een antidepressivum kunnen paroxetine of sertraline als SSRI en nortriptyline als TCA gegeven worden.

4.2 Bij angststoornissen (veralgemeende angststoornis, paniekstoornis, sociale fobie)

4.2.1 Veralgemeende angststoornis

Kenmerkend voor een veralgemeende angststoornis is aanhoudende zenuwachtigheid, bezorgdheid en een sterke neiging om te piekeren over kleine dagelijkse gebeurtenissen en problemen. Gedurende minstens 6 maanden zijn er meer dagen met dan zonder klachten en het piekeren is moeilijk onder controle te houden. De stoornis gaat gepaard met toegenomen motorische spanning (vermoeidheid, beven, agitatie, spierspanning), autonome hyperactiviteit (kortademigheid, hartkloppingen, monddroogte, koude extremiteiten, duizeligheid) en overmatige waakzaamheid (nervositeit, concentratiestoornissen, slaapstoornissen).

Cognitieve gedragstherapie en relaxatietherapie zijn even werkzaam als medicamenteuze interventies. Zij zouden, als de patiënt hiervoor te motiveren is, de voorkeur moeten genieten, gezien de afwezigheid van ongewenste effecten en hun effect ook na het stoppen van de behandeling aanhoudt. De antidepressiva imipramine, paroxetine, sertraline, escitalopram, venlafaxine en duloxetine zijn bewezen werkzaam, maar hun effect wordt overdreven positief voorgesteld vanwege het selectief rapporteren van positieve studies en uitkomsten. Het stopzetten van een therapie met antidepressiva gaat gepaard met een risico van herval. Tegenover de benzodiazepines hebben de antidepressiva het nadeel dat ze pas na enkele weken werken en het voordeel dat ze minder risico op afhankelijkheid geven (BCFI, 2008-2015).

4.2.2 Paniekstoornis

Kenmerkend voor een paniekstoornis is het optreden van recidiverende paniekaanvallen, waarbij de patiënt tussen de aanvallen door bang is dat er een nieuwe aanval zal volgen. Een paniekaanval wordt gekenmerkt door hevige angst of een intens gevoel van onbehagen gedurende een duidelijk begrensde periode, met het optreden van lichamelijke (hartkloppingen, zweten, trillen of beven, ademnood of verstikkingsgevoel, pijn of beklemmend gevoel op de borst, misselijkheid of maagklachten, duizeligheid, tintelingen of slapend gevoel, opvliegers of koude rillingen) en psychische angstsymptomen (gevoelens van derealisatie en depersonalisatie, schrik om de controle te verliezen, angst

om te sterven of krankzinnig te worden). Een aanval duurt gewoonlijk enkele minuten tot een half uur. Nadien voelt de patiënt zich vaak enkele uren angstig. (BCFI, 2008-2015)

Cognitieve gedragstherapie, gedragstherapie, blootstellingstherapie en paniekmanagement zijn bewezen werkzaam als niet-medicamenteuze interventies. Het effect is merkbaar vanaf 3 tot 6 weken behandeling en blijft bij de meerderheid van de patiënten behouden na het stopzetten van de behandeling. Cognitieve gedragstherapie is even werkzaam gebleken als medicatie (hoofdzakelijk antidepressiva). Antidepressiva werkzaam bij paniekstoornis zijn TCA's (clomipramine en imipramine), SSRI's (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) en venlafaxine. Het stopzetten van een therapie met antidepressiva gaat echter gepaard met een risico van herval. Ook blijkt dat het effect van antidepressiva overdreven positief wordt voorgesteld door het selectief rapporteren van positieve studies en uitkomsten. Er is geen overtuigend bewijs voor een meerwaarde van een combinatietherapie (CGT en antidepressiva) vergeleken met cognitieve gedragstherapie alleen. (BCFI, 2008-2015)

4.2.3 Sociale fobie

Kenmerkend voor een sociale fobie zijn hevige aanhoudende angst voor situaties waarin men wordt blootgesteld aan een mogelijk kritische blik van anderen en waarin men bang is zich belachelijk te maken. Deze fobie kan zeer specifiek zijn: vb. podiumvrees (angst bij een openbaar optreden), of veralgemeend: de angst komt voor in de meerderheid van de situaties waar er sociale interactie is (BCFI, 2008-2015).

Cognitieve gedragstherapie (individueel) gericht op het behandelen van sociale fobie is de meest werkzame interventie. CGT in groep of als begeleide zelfhulp kan aangeboden worden als individuele therapie niet gewenst is (NICE, 2013b). Medicamenteuze behandeling van sociale fobie is geen eerste keus. In studies is enkel voor CGT aangetoond dat het effect behouden bleef na stopzetten van de behandeling. Benzodiazepines en SSRI's zijn de best bestudeerde geneesmiddelen (venlafaxine, mirtazapine en moclobemide zijn ook bewezen werkzaam) (BCFI, 2008-2015). De benzodiazepines hebben een snel intredend effect maar zijn moeilijk af te bouwen, hebben mogelijks een negatief effect op niet-medicamenteuze interventies en hebben slechts een beperkt effect op lange termijn. De SSRI's, duloxetine en venlafaxine geven minder risico op afhankelijkheid, werken pas na 2 à 3 weken maar kunnen bij de start een toename van de angst, agitatie en slaapstoornissen veroorzaken (BCFI, 2008-2015; NICE, 2013b). Personen onder de dertig jaar dient men te waarschuwen en van dichtbij op te volgen omwille van een verhoogd risico op automutilatie en suïcidale gedachten. Escitalopram of sertraline worden als initiële therapie voorgesteld. Als hierop geen respons komt, of bij teveel ongewenste effecten, kan men overschakelen naar fluvoxamine, paroxetine of venlafaxine (rekening houden met risico op suïcide (toxiciteit bij overdosis)) (NICE, 2013b). De patiënten worden aangemoedigd om zich geleidelijk bloot te stellen aan situaties die voorheen gepaard gingen met angst. Als er een goede respons op de behandeling is in de eerste 3 maanden wordt geadviseerd de behandeling ten minste nog 6 maanden aan te houden. De dosis dient gradueel afgebouwd te worden op geleide van de symptomen (NICE, 2013b). In de praktijk wordt CGT vaak gecombineerd met antidepressiva (SSRI) (NICE, 2013b). Er is hierover echter weinig onderzoek beschikbaar en het beschikbare onderzoek toont geen meerwaarde van de combinatie versus CGT alleen (BCFI, 2008-2015; NICE, 2013b). Combinatie van CGT met antidepressiva kan

overwogen worden wanneer de sociale fobie na een adequate behandeling met CGT onvoldoende beterschap geeft (NICE, 2013b).

4.2.4 Samenvatting

- Bij een **veralgemeende angststoornis** is er aanhoudende (minstens 6 maand) zenuwachtigheid, bezorgdheid en een sterke neiging om te piekeren over kleine dagelijkse gebeurtenissen en problemen.
  - Cognitieve gedragstherapie en relaxatietherapie zijn de voorkeursbehandelingen: ze zijn bewezen werkzaam, even effectief als medicamenteuze interventies en de verbetering houdt aan op lange termijn.
  - Imipramine, paroxetine, sertraline, escitalopram, venlafaxine en duloxetine hebben hun werkzaamheid bewezen, maar er is toch het vermoeden dat deze werkzaamheid overdreven positief wordt voorgesteld.
- Bij een **paniekstoornis** heeft de patiënt recidiverende paniekaanvallen. Deze aanvallen kenmerken zich door hevige angst of een intens oncomfortabel gevoel gedurende een duidelijke begrensde periode, met het optreden van lichamelijke en psychische angstsymptomen.
  - Cognitieve gedragstherapie, gedragstherapie, blootstellingstherapie en paniekmanagement zijn bewezen werkzaam en de verbetering houdt aan na het stopzetten van de behandeling. CGT is even werkzaam gebleken als medicatie.
  - Enkele TCA's, SSRI's en venlafaxine zijn werkzaam bij paniekstoornis, maar er bestaat het vermoeden dat deze werkzaamheid overdreven positief wordt voorgesteld. Het stopzetten van een therapie gaat gepaard met een risico op herval.
  - Er is geen overtuigend bewijs voor een meerwaarde van een combinatietherapie (CGT en antidepressiva) vergeleken met CGT alleen.
- Bij **sociale fobie** heeft de patiënt last van een hevige aanhoudende angst voor situaties waarin hij wordt blootgesteld aan een mogelijk kritische blik van anderen en waarin hij bang is om zich belachelijk te maken.
  - Cognitieve gedragstherapie is de meest werkzame interventie. Het effect blijft ook behouden na stopzetting van de behandeling.
  - Medicamenteuze behandeling is geen eerste keuze. Benzodiazepines werken snel, maar zijn moeilijk af te bouwen en hebben mogelijks een negatief effect op de niet-medicamenteuze interventies. SSRI's, duloxetine en venlafaxine geven minder risico op afhankelijkheid, ze werken pas na 2 à 3 weken en kunnen bij de start een toename van de angst, agitatie en slaapstoornissen veroorzaken.
  - Combineren van CGT met antidepressiva kan overwogen worden, als een sociale fobie na adequate behandeling met CGT onvoldoende beterschap geeft. Er is echter in het beschikbare onderzoek geen meerwaarde van deze combinatie aangetoond tegenover een behandeling met CGT alleen.

4.3 Bij insomnia

Slecht slapen wordt gedefinieerd als een subjectief probleem met inslapen, met doorslapen of met te vroeg wakker worden, of een probleem van een onvoldoende herstellende slaap, ondanks gunstige omstandigheden om te slapen. Er ontstaat een verstoord functioneren overdag omwille van vermoeidheid, slaperigheid, prikkelbaarheid, verminderde

concentratie, geheugen en prestatie gedurende de dag (BCFI, 2015b). Men spreekt van slapeloosheid als iemand minstens drie keer per week slecht slaapt, en als dit samengaat met een klinisch significante lijdensdruk of een verstoord functioneren overdag (NHG, 2014).

De behandeling van insomnia bestaat hoofdzakelijk uit een niet-medicamenteuze aanpak. Via slaapeducatie kan men eventuele foutieve opvattingen over slapen en slapeloosheid corrigeren en het inzicht in activiteiten die slaapbelemmerend en slaapbevorderend zijn vergroten (NHG, 2014). Bij langdurige slapeloosheid is de oorspronkelijke oorzaak vaak niet meer aanwezig, maar is de slaap verstoord door negatieve conditionering en verkeerd slaapgedrag. Cognitieve gedragstherapie is hierbij werkzaam, veilig, en het resultaat blijft behouden op lange termijn (BCFI, 2015b). De therapie bestaat uit stimuluscontrole, slaaprestrictie, ontspanningsoefeningen (NHG, 2014; Prodigy, 2015a).

Sederende antidepressiva (trazodon, amitriptyline en mirtazapine) worden vaak voorgeschreven bij patiënten met slapeloosheid in afwezigheid van een depressie. Wegens geen aangetoonde werkzaamheid voor deze indicatie en omwille van hun potentieel ernstige ongewenste effecten, moeten deze middelen voorbehouden worden voor patiënten met een psychiatrisch ziektebeeld(BCFI, 2015b).

4.4 Bij obsessieve-compulsieve stoornis

Een obsessieve-compulsieve stoornis (OCD) of dwangstoornis is gekenmerkt door recidiverende en persisterende gedachten, voorstellingen of impulsen (obsessies) die intrusief en ongewild zijn en bij de patiënt een grote lijdensdruk of angst veroorzaken. De patiënt probeert deze te onderdrukken of te neutraliseren met een andere gedachte of handeling (compulsies). De compulsies houden echter niet op een reële manier verband met de obsessies of zijn duidelijk excessief. Meestal beseft de patiënt dat deze gedachten en handelingen nutteloos zijn, maar is het moeilijk om hieraan te weerstaan. Deze obsessies en compulsies zijn tijdrovend of veroorzaken een belangrijke lijdensdruk of beperken het functioneren op belangrijke terreinen (APA, 2013).

Er zijn veel psychologische behandelingen beschikbaar. De behandeling met de best onderbouwde werkzaamheid is cognitieve gedragstherapie met blootstelling en respons-preventie. Als de patiënt zijn angst niet kan overwinnen in psychotherapie, bij ernstige symptomen, en wanneer een goede therapie niet mogelijk is (beschikbaarheid, wachtlijsten, hoge therapiekost) is een SSRI het middel van eerste keuze. Er is sterke kwaliteit van bewijs van werkzaamheid, in sommige studies is er remissie van het ziektebeeld bij 50% van de patiënten. Vaak zijn hoge dosissen nodig en is er pas na 12 weken een optimaal effect van de medicatie. Men adviseert om een succesvolle behandeling ten minste gedurende 12 maanden verder te zetten. Afbouw moet heel geleidelijk gebeuren over het verloop van verschillende maanden en moet goed overwogen worden, aangezien men in studies een grote kans op herval ziet (50% binnen de 12 weken). De combinatie van blootstelling en responspreventietherapie met een SSRI is bewezen werkzamer dan elke therapie afzonderlijk en wordt standaard aanbevolen bij OCD met matige en ernstige impact op het functioneren. Ook het TCA clomipramine is bewezen werkzaam bij OCD, omwille van het ongunstigere veiligheidsprofiel (toxiciteit bij overdosis en cardiovasculair risico) gaat de voorkeur uit naar een behandeling met een SSRI (Brakoulias, 2015; Prodigy, 2013c; Soomro, 2012).

4.5 Bij posttraumatische-stressstoornis

Een posttraumatische-stressstoornis kan ontstaan ten gevolge van een majeure traumatische gebeurtenis. Dit is volgens de DSM-5 "blootstelling aan een feitelijke of dreigende dood, ernstige verwonding of seksueel geweld" (Prodigy, 2013d). Ze wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van intrusieve symptomen (pijnlijke herinneringen, onaangename dromen, flashbacks, psychische lijdensdruk en fysiologische reacties bij blootstelling aan prikkels die op de psychotraumatische gebeurtenis lijken) die samenhangen met de psychotraumatische gebeurtenis. Men vermijdt prikkels die met de psychotraumatische gebeurtenis geassocieerd worden. Er zijn veranderingen in cognitie, stemming, reactie en gedrag gerelateerd aan de psychotraumatische gebeurtenis.

Op trauma gerichte psychotherapieën (traumagerichte cognitieve gedragstherapie, EMDR (eye movement desensitisation and reprocessing)) zijn de meest onderbouwde werkzame behandeling voor posttraumatische-stressstoornis en zijn de behandeling van eerste keuze. Dit zijn zeer intensieve therapieën: 8-12 therapiesessies (liefst 2 keer per week) zijn nodig voor het beste therapeutische effect. De aanwezigheid van co-morbiditeit (depressie, middelenmisbruik en angststoornissen) zal de behandeling mee bepalen. Medicamenteuze behandeling kan in welbepaalde gevallen overwogen worden. De SSRI's zijn dan de middelen van eerste keuze. Aangezien deze patiënten zeer gevoelig zijn voor ongewenste effecten zoals misselijkheid en hoofdpijn dient men de dosis langzaam op te drijven tot de effectieve dosis bereikt is. Men kan een therapeutisch effect verwachten na 2 weken. Soms zijn hoge dosissen nodig. Als de symptomen volledig verdwenen zijn (remissie) wordt aangeraden om de therapie gedurende 12 maanden aan te houden alvorens de medicatie af te bouwen. Als er geen respons is op de medicatie kan men voor een ander SSRI of voor duloxetine of venlafaxine kiezen. Als respons nog steeds uitblijft, kan men mirtazapine, moclobemide, een TCA of een fenelzine overwegen (Wallace & Cooper, 2015). Antipsychotica (olanzapine, risperidone, quetiapine) worden soms toegevoegd aan de behandeling wanneer er onvoldoende symptoomcontrole is met andere geneesmiddelen. Het gebruik ervan stoelt niet op wetenschappelijk bewijs van werkzaamheid (Wallace & Cooper, 2015).

4.6 Bij boulemia nervosa en eetbuistoornis

Boulemia nervosa wordt gekenmerkt door episoden van onbeheersbaar eten van overmatige hoeveelheden voedsel, gevolgd door extreem compensatoir gedrag om gewichtstoename tegen te gaan, zoals zelf opwekken van braken en purgeren (misbruik van laxativa of diuretica), vasten of overdadige lichaamsbeweging. Lichaamsgewicht en -vorm hebben een onevenredig grote invloed op het oordeel over zichzelf. Boulemia nervosa komt 10 keer meer bij vrouwen voor (APA, 2013). Patiënten met boulemia nervosa vragen gemiddeld pas 10 jaar na het begin van de stoornis om een behandeling (Hay, 2013).

Kenmerkend voor een **eetbuistoornis** zijn episodes van onbeheersbaar eten van overmatige hoeveelheden voedsel. Men eet vaak veel sneller dan normaal, tot er een onaangenaam vol gevoel ontstaat, zonder lichamelijk trek te hebben. Men eet vaak alleen, uit schaamte voor de hoeveelheden die gegeten worden en nadien is er een gevoel van walging, schuld en somberheid. Deze patiënten kampen vaak met overgewicht (APA, 2013). De aandoening komt vaak voor op middelbare leeftijd en treft zowel mannen als vrouwen (Hay, 2013).

Cognitieve gedragstherapie is de eerstekeuzetherapie voor de behandeling van boulemia nervosa en eetbuistoornis. Zelfhulpprogramma's en individuele CGT met focus op de eetstoornis zijn werkzaam gebleken bij boulemia nervosa (NICE, 2017). Voor eetbuistoornissen worden in eerste instantie zelfhulpprogramma's en CGT in groep, en in tweede instantie individuele CGT aanbevolen. Het vermindert het eten van overmatige hoeveelheden voedsel en de andere symptomen, en verbetert het humeur en welbevinden. Deze behandelingen hebben echter geen invloed op het overgewicht (NICE, 2017).

In hoge dosis geven SSRI's een vermindering van de eetbuien en een verbetering van andere symptomen bij boulemia nervosa. Fluoxetine is geregistreerd bij boulemia nervosa als aanvullende behandeling bij psychotherapie. Onderzoek naar behandeling van boulemia nervosa vertoont een belangrijk risico op publicatiebias[6]. Er is in onderzoek geen meerwaarde aangetoond voor het toevoegen van een antidepressivum aan de psychotherapeutische interventies. SSRI's worden in sommige richtlijnen wel (Hay, 2013; Prodigy, 2014b), en in andere niet aanbevolen (NICE, 2017), voor de behandeling van boulemia nervosa en eetbuistoornissen. Antidepressiva kunnen wel geïndiceerd zijn in geval van co-morbiditeit (matige of ernstige depressie of angststoornis).

4.7 Bij neuropathische pijn

Neuropathische pijn is pijn ten gevolge van zenuwschade of disfunctie. Deze pijn kan constant of intermitterend zijn. Zij wordt beschreven als schietend, stekend, brandend, tintelend, verdoofd, prikkend of jeukend. Deze pijn komt voor bij diabetische neuropathie, postherpetische neuralgie, trigeminusneuralgie, na een CVA[7], na een ruggenmergletsel, bij multiple sclerose. Vaak is genezing of herstel van neurologische schade niet mogelijk en is neuropathische pijn een chronische conditie (Prodigy, 2015b).

Trigeminusneuralgie[8] wordt behandeld met het anti-epilepticum carbamazepine en dit op basis van "goede medische praktijkvoering"[9]. Bij falen van de behandeling moet men chirurgie overwegen (BCFI, 2015a).

Bij andere oorzaken van neuropathische pijn hebben amitriptyline (antidepressivum TCA), duloxetine (antidepressivum SNRI), gabapentine of pregabaline (beide anti-epileptica) de beste bewezen werkzaamheid en zijn deze bijgevolg middelen van eerste keuze (NICE, 2013a; Prodigy, 2015b). Amitriptyline (en bij ouderen nortriptyline) geniet de voorkeur als initiële behandeling. Bij intolerantie of contra-indicatie voor amitriptyline (dementie, geslotenhoekglaucoom, hartgeleidingsstoornissen, prostatisme, voorgeschiedenis van urineretentie) is bij diabetische neuropathie duloxetine het middel van tweede keuze. Bij de andere neuropathieën zijn gabapentine en pregabaline tweede keuze bij intolerantie of contra-indicatie voor amitriptyline (BCFI, 2015a).

---

[6] Publicatiebias: Belangrijke vorm van vertekening van de resultaten van studies door de selectieve publicatie van studies met positieve resultaten. Door het niet rapporteren van negatieve resultaten wordt het effect van de onderzochte behandeling overdreven positief voorgesteld. (Mieke van Driel, 2008)

[7] CVA: cerebrovasculair accident of herseninfarct

[8] Trigeminusneuralgie: een aandoening van de vijfde hersenzenuw (de trigeminuszenuw) die periodes van zenuwpijn veroorzaakt in de gebieden van het gezicht die door deze zenuw worden bezenuwd (ogen, neus, kruin, voorhoofd, boven- en onderkaak).

[9] Goede Medische Praktijkvoering: Behandelingen die ondanks onvoldoende/afwezig wetenschappelijk bewijs van werkzaamheid/veiligheid toch beschouwd worden als een essentieel onderdeel van goed medisch handelen ("good clinical practice").

4.8 Bij enuresis nocturna (bedwateren)

Er is sprake van bedwateren wanneer een kind van 5 jaar in de afgelopen drie maanden ten minste twee keer per week tijdens de slaap onwillekeurig in bed heeft geplast, of een kind van 7 jaar of ouder (of een volwassene) ten minste eenmaal per maand tijdens de slaap onwillekeurig in bed heeft geplast. Het komt meer voor bij jongens.

Voorlichting en niet-medicamenteuze behandelmethoden zijn de aanpak van eerste keuze. Minder intensieve methoden zijn "wekken", de "kalendermethode" en de "motivatiemethode". Intensieve methoden zijn "blaastraining", "plaswekkermethode", "wektraining" en "droogbedtraining". De "plaswekkermethode" is de eerstelijnstherapie voor bedwateren en de meest werkzame langetermijnbehandeling (Nankivell & Caldwell, 2014). Deze niet-medicamenteuze methodes vragen vaak veel tijd en energie van het kind, de ouder en de hulpverlener. Hierdoor stelt men vaak de vraag naar een medicamenteuze behandeling. Voor het tricyclische antidepressivum imipramine en het desmopressine[10] is een beperkt effect bij bedwateren aangetoond. Het aantal natte nachten neemt af in de behandelde groepen, maar de kinderen worden niet geheel droog. De maximale behandelduur is drie maanden. Stoppen is soms moeilijk, omdat er na het staken van de behandeling een grote kans op terugval is (Boomsma et al., 2006; Caldwell, Sureshkumar, & Wong, 2016). Als voor een medicamenteuze behandeling gekozen wordt, gaat de voorkeur uit naar desmopressine (Boomsma et al., 2006; Nankivell & Caldwell, 2014; Prodigy, 2014a). De ongewenste effecten zijn over het algemeen mild: hoofdpijn, buikpijn, geprikkeld neusslijmvlies (Boomsma et al., 2006). Omwille van het risico op mogelijks ernstige ongewenste effecten (hartritmestoornissen, lage bloeddruk, levertoxiciteit, sedatie en interactie met andere geneesmiddelen) en omwille van het gevaar bij overdosis, is imipramine geen middel van eerste keuze (Nankivell & Caldwell, 2014).

4.9 Bij rookstop (nortriptyline, bupropion)

Stoppen met roken is de ingreep die de grootste gezondheidswinst kan geven. Zowel voor de individuele roker als voor de maatschappij. (TF) De motivatie van de roker is bepalend voor het succes van de stoppen-met-rokenbehandeling (NHG).

Stoppen met roken vereist een gedragsverandering. Een intensieve ondersteunende gedragsmatige interventie is de meest effectieve interventie (NHG). Bij personen die tien of meer sigaretten per dag roken, wordt geadviseerd om deze te combineren met nicotinevervangende middelen, nortriptyline of bupropion. Zij vergroten de kans om te stoppen met 10%.

Nicotinevervangende middelen, nortriptyline en bupropion zijn ongeveer even werkzaam bij rookstop. Omwille van geringere ongewenste effecten en contra-indicaties zijn nicotinevervangende middelen de eerste keus. Nortriptyline en bupropion komen in aanmerking als hier specifiek naar gevraagd wordt, of na mislukte stoppogingen met nicotinevervangende middelen.

Nortriptyline is een antidepressivum. In een dosis van 75 mg per dag is het werkzaam gebleken bij rookstop. Dit is een off-label[11] indicatie. Er wordt een behandelingsduur van

[10] Desmopressine: analoog van het antidiuretisch hormoon, dit zorgt in de nier voor betere waterheropname in het bloed en dus minder urine.

[11] Bij off-labelgebruik wordt een geneesmiddel voorgeschreven voor een indicatie, leeftijdsgroep of toepassing waar het middel niet voor is geregistreerd.

zeven tot twaalf weken geadviseerd. Een afbouw is niet nodig. Het mag niet gegeven worden bij personen die recent een myocardinfarct doormaakten (NHG). Nortriptyline associëren aan nicotineverlagende middelen geeft geen meerwaarde (TF). Dit is een goedkope behandeling.

Bupropion is een ouder antidepressivum en een amfetaminederivaat, het heeft geen duidelijke plaats bij de behandeling van depressie. Het is geregistreerd voor gebruik bij rookstop. De behandelduur is zeven tot negen weken, hierna wordt het gestopt. Associatie aan nicotineverlagende middelen geeft geen meerwaarde. Slapeloosheid is een frequent voorkomend ongewenst effect. Inname ’s avonds wordt ontraden.

4.10 Samenvatting

Insomnia

- Wanneer iemand minstens 3 keer per week gedurende minstens 3 maanden last heeft van slecht slapen (subjectief probleem met inslapen, doorslapen, vroeg wakker worden of onvoldoende herstellende slaap) en dit samengaat met een verstoord functioneren overdag, is er sprake van slapeloosheid.
- Cognitieve gedragstherapie is hierbij werkzaam en de resultaten blijven behouden op lange termijn.
- Sederende antidepressiva worden vaak voor slapeloosheid voorgeschreven, maar hebben hierbij geen aangetoonde werkzaamheid en zijn mede omwille van hun mogelijke ongewenste effecten niet aangewezen.

Obsessieve-compulsieve stoornis

- Een obsessieve-compulsieve stoornis is gekenmerkt door recidiverende en persisterende gedachten, voorstellingen of impulsen die opdringend en ongewild zijn en een grote lijdensdruk of angst veroorzaken bij de persoon. Hij probeert deze tevergeefs te onderdrukken of te neutraliseren met een andere gedachte of handeling (compulsies). Deze obsessies en compulsies beperken het functioneren op belangrijke terreinen.
- Er bestaan verschillende psychologische behandelingen, maar cognitieve gedragstherapie met blootstelling en responspreventie is de best onderbouwde behandeling.
- In uitzonderlijke gevallen wordt er enkel een medicamenteuze behandeling gestart en dan is een SSRI het middel van eerste keuze. Deze zijn werkzaam. Vaak zijn hoge dosissen nodig en duurt het lang (12 weken) voor het effect optimaal is.
- Bij matige en ernstige impact van OCD op het functioneren is een combinatie van blootstelling en responspreventietherapie met een SSRI standaard aanbevolen, omdat de werkzaamheid bewezen beter is dan die van elke therapie afzonderlijk.

Posttraumatische stressstoornis

- Een posttraumatische-stressstoornis kan ontstaan ten gevolge van een majeure traumatische gebeurtenis. Ze wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van intrusieve symptomen, vermijdingsgedrag, veranderingen in cognitie, stemming, reactie en gedrag gerelateerd aan de psychotraumatische gebeurtenis.
- De meest onderbouwde werkzame behandelingen zijn op trauma gerichte psychotherapieën. Dit zijn zeer intensieve therapieën. De behandeling wordt mee bepaald door de aanwezigheid van co-morbiditeit.
- Als een medicamenteuze behandeling overwogen wordt, zijn SSRI's middelen van eerste keuze. Ze hebben al na 2 weken effect.
- Duloxetine, venlafaxine, mirtazapine, mocobemide, een TCA of fenelzine kunnen ook overwogen worden.
- Antipsychotica worden soms aan de behandeling toegevoegd zonder wetenschappelijk bewijs van werkzaamheid.

Neuropathische pijn

- Neuropathische pijn is een pijn ten gevolge van zenuwschade of –dysfunctie.
- Trigeminusneuralgie is een vorm van neuropatische pijn die behandeld wordt met carbamazepine (anti-epilepticum).
- Bij de andere vormen van neuropathische pijn zijn amitriptyline, duloxetine, gabapentine en pregabaline bewezen werkzaam.
- Amitriptyline geniet, in afwezigheid van aandoeningen waarbij het tegenaangewezen is, de voorkeur als initiële behandeling.

Enuresis nocturna

- Bij enuresis nocturna of bedwateren zijn voorlichting en niet-medicamenteuze behandelmethoden de aanpak van eerste keuze.
- De plaswekkermethode is de eerstelijnsbehandeling en de behandeling met de beste werkzaamheid op langetermijn.
- Het TCA imipramine en desmopressine (analoog van het antidiuretisch hormoon, dit zorgt in de nier voor betere waterheropname in het bloed en dus minder urine) hebben een beperkt effect bij bedwateren. De maximale behandelingsduur is drie maanden en bij staken van de therapie is er een grote kans op herval.
- Als er voor medicatie gekozen wordt, geniet desmopressine de voorkeur.

Rookstop

- De meest effectieve interventie ter ondersteuning van een roker die gemotiveerd is om te stoppen, is een intensieve ondersteunende gedragsmatige interventie.
- Bij personen die 10 of meer sigaretten per dag roken wordt geadviseerd om de gedragsmatige interventie te combineren met nicotinevervangende middelen, nortriptyline of bupropion.
- Nicotinevervangende middelen zijn eerste keuze.
- Nortriptyline en bupropion zijn antidepressiva die bewezen werkzaam zijn, maar omwille van meer ongewenste effecten geen eerste keuze zijn.

5 Risico's van gebruik

5.1 Contra-indicaties

Dit zijn aandoeningen waarbij antidepressiva niet gebruikt mogen worden.

5.1.1 Selectieve heropnameremmers

5.1.1.1 Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)

Geneesmiddelen: citalopram, dapoxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline

- Citalopram en escitalopram mogen niet gebruikt worden indien er andere risicofactoren (genetische of medicamenteuze) zijn voor QT-verlenging[19] (BCFI, 2017).
- Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen: zie rubriek interacties.

5.1.2 Niet-selectieve heropnameremmers

5.1.2.1 Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten

Geneesmiddelen: amitriptyline, clomipramine, dosulepine, imipramine, maprotiline, nortriptyline

- De TCA's mogen niet gebruikt worden bij acuut/recent myocardinfarct, hartritmestoornissen (vooral AV-blok), en leverinsufficiëntie.
- Contra-indicaties voor anticholinerge middelen (vooral amitriptyline en clomipramine): dementie, prostaathypertrofie, gesloten hoekglaucoom, reflux ter hoogte van de slokdarm, darmafwijkingen (pylorusstenose, intestinale atonie, paralytische ileus, ernstige colitis ulcerosa), myasthenia gravis[12].
- Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen: zie rubriek interacties.

(BCFI, 2017)

5.1.2.2 Niet-selectieve serotonine heropnameremmers

Geneesmiddelen: duloxetine, venlafaxine, trazodon

- Duloxetine mag niet gegeven worden in geval van leverfunctiestoornis en ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Duloxetine mag niet gestart worden bij personen met ongecontroleerde hoge bloeddruk wegens het risico op een hogebloeddrukcrisis.
- Trazodon is gecontra-indiceerd bij acuut myocardinfarct en bij intoxicatie door alcohol of slaapmiddelen.
- Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen: zie rubriek interacties.

(Nederland, 2017; SKP, 2015a, 2015d)

---

[12] Myastenia gravis: zeldzame auto-immuunziekte gekenmerkt door vermoeibare spierzwakte (spierzwakte in de ledematen, afhangende oogleden, dubbelzien, kortademigheid, spraak en slikstoornissen).

5.1.2.3 Noradrenaline- en dopamine heropnameremmers
Geneesmiddel: bupropion

- Bupropion mag niet gebruikt worden bij ernstige levercirrose, epilepsie of convulsies in de voorgeschiedenis, tumoren van het centrale zenuwstelsel, anorexia nervosa of boulimia.
- Bupropion mag niet gebruikt worden bij de ontwenning van alcohol of benzodiazepines.
- Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen: zie rubriek interacties.

(Nederland, 2017)

5.1.3 Monoamineoxidase (MAO)-inhibitoren
Geneesmiddel: moclobemide, fenelzine

Moclobemide

- Mag niet gebruikt worden bij acute verwardheid.
- Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen: zie rubriek interacties.

(Nederland, 2017)

Fenelzine

- Mag niet gebruikt worden bij feochromocytoom (bijniertumor), CVA (herseninfarct), hartfalen, gestoorde leverfunctie en leverziekte, gestoorde nierfunctie en nierziekte (Nederland, 2017).
- Fenelzine mag niet gebruikt worden tijdens een manische fase (Nederland, 2017)
- Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen: zie rubriek interacties.

5.1.4 Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren

5.1.4.1 Melatonine agonisten
Geneesmiddel: agomelatine

- Agomelatine mag niet gebruikt worden bij personen met levercirrose of een actieve leveraandoening (leverenzymwaarden > 3 keer boven de normale limiet).

5.1.4.2 Tetracyclische antidepressiva
Geneesmiddel: mianserine, mirtazapine

Mianserine

- Mag niet gebruikt worden bij manie en ernstige leverziekten.
- Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen: zie rubriek interacties.

(SKP, 2017)

Mirtazapine

- Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen: zie rubriek interacties.

5.1.5 Hypericum perforatum of sint-janskruid

Geneesmiddel: hypericum perforatum

- Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen: zie rubriek interacties.

5.2 Interacties

5.2.1 Interacties tussen antidepressiva en andere geneesmiddelen

- Een associatie van geneesmiddelen met een serotoninerge werking verhoogt het risico op een serotoninesyndroom[13]. Vooral hoog risico bij combineren van MAO-inhibitoren met SSRI's, maar ook met TCA's (amitriptyline, clomipramine, imipramine), reboxetine, duloxetine, venlafaxine, trazodon, bupropion, mirtazapine, sint-janskruid, lithium, dextrometorfan (hoestremmer), efedrine, adrenaline, antiparkinsonmiddelen, opioïden (BCFI, 2017). Het medicatievrije interval tussen het stoppen en starten van twee serotoninerge geneesmiddelen moet gerespecteerd worden.
- Het associëren van SSRI's met geneesmiddelen met verhoogd bloedingsrisico (antitrombotische middelen, ontstekingsremmers of acetylsalicylzuur(aspirine®)) kan aanleiding geven tot een verhoogd bloedingsrisico (BCFI, 2017).
- Associëren van antidepressiva met een sederend effect (amitriptyline, imipramine, maprotiline, mianserine, mirtazapine en trazodon) met andere sederende geneesmiddelen geeft risico op een overdreven sedatie (BCFI, 2017).
- Er is een verhoogd risico op convulsies door het associëren van antidepressiva (vooral TCA's, SSRI's, bupropion) met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken (alcohol, antipsychotica, chinolonen (antibiotica), tramadol, tapentadol (verdovende pijnstillers)) (BCFI, 2017).
- SSRI's, duloxetine, venlafaxine, moclobemide en mirtazapine verhogen het risico op hyponatriëmie bij associatie met middelen die hyponatriëmie veroorzaken: waterafdrijvende middelen (thiaziden en lisdiuretica), ontstekingsremmers (NSAID's) en het anti-epilepticum carbamazepine (BCFI, 2017). De voornaamste symptomen van een uitgesproken hyponatriëmie zijn misseljkheid, braken, bewustzijnsstoornissen en convulsies, door teveel vocht in de hersencellen. Ouderen zijn hier bijzonder gevoelig voor (BCFI, 2016a).
- MAO-inhibitoren kunnen aanleiding geven tot bloeddrukval in associatie met bloeddrukverlagende middelen (BCFI, 2017).

---

[13] Serotoninesyndroom: Syndroom dat optreedt bij combinatie van twee serotonerge geneesmiddelen of bij overdosering van één middel. Het wordt gekenmerkt door een variabele symptomatologie met als meest typische symptomen: psychische stoornissen (agitatie, verwardheid, hypomanie), coma, autonome verschijnselen (hypotensie of hypertensie, tachycardie, rillingen, koorts, zweten), motorische stoornissen (spiertrekkingen, spierspanning, beven) en maag-darmstoornissen (diarree) (BCFI, 2008). De ernst van de symptomen kan sterk variëren. Ernstige gevallen kunnen zeer snel fataal verlopen (Utrecht, 2017).

- MAO-inhibitoren kunnen ernstige hoge bloeddrukaanvallen uitlokken bij inname van tyraminerijke voeding[14] of dranken of bij algemene of lokale verdoving met adrenaline. Fenelzine moet 14 dagen voor een operatie gestopt worden (Nederland, 2017).
- Combinatie van duloxetine met fluvoxamine, ciprofloxacine of enoxacine geeft verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine.
- Het associëren van SSRI's met antipsychotica verhoogt het risico op extrapyramidale symptomen[15] (BCFI, 2017).
- Gebruik van sint-janskruid verhoogt het risico op doorbraakbloedingen en (ongewenste) zwangerschap bij pilgebruiksters en vermindert het effect van vitamine K-antagonisten (bloedverdunners) (BCFI, 2017).
- Fluoxetine mag niet gecombineerd worden met metoprolol bij hartfalen (SKP, 2015b).
- Fluvoxamine mag niet gecombineerd worden met tizanidine (middel tegen spasticiteit) (BCFI, 2017).
- Paroxetine en sertraline mogen niet gecombineerd worden met pimozide (een antipsychoticum) (BCFI, 2017).

5.2.2 Interacties met alcohol en illegale drugs

Ondanks het frequent samen voorkomen van stemmingsstoornissen en middelengerelateerde stoornissen zijn er weinig literatuurgegevens over interacties tussen deze middelen beschikbaar (Pettinati, O'Brien, & Dundon, 2013). De gegevens over interacties tussen geneesmiddelen en alcohol of illegale drugs zijn vaak gebaseerd op theoretische of te verwachten interacties ten gevolge van de eigenschappen van de middelen. Klinische gegevens zijn vaak afkomstig uit casereports, er zijn zeer weinig klinische studies beschikbaar waarbij geneesmiddelen samen met illegale middelen onderzocht werden (Lindsey, Stewart, & Childress, 2012).

- Het combineren van antidepressiva met een sederend effect (amitriptyline, imipramine, maprotiline, mianserine, mirtazapine, trazodon, moclobemide, fenelzine) met andere sederende middelen, cannabis, opiaten of alcohol geeft risico op een overdreven sedatie (BCFI, 2017; Hilton, 2007). Ook bij het combineren van paroxetine of fluvoxamine met alcohol is overdreven sedatie vermeld (Trust, 2016).
- Een combinatie van geneesmiddelen met een serotoninerge werking en illegale stimulerende middelen zoals amfetaminen, ecstacy en cocaïne verhoogt het risico op een serotoninesyndroom[13] (BCFI, 2017).
- Er is een verhoogd risico op convulsies door het combineren van antidepressiva (vooral TCA's, SSRI's, bupropion) met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken (alcohol, fencyclidine, amfetaminen, cocaïne)(BCFI, 2017).
- Een combinatie van TCA's met ecstasy, amfetamines en cocaïne verhoogt het risico op hartritmestoornissen. Gelijktijdig gebruik van cannabis en TCA's geeft een

---

[14] Tyraminerijke voedingsmiddelen: ongepasteuriseerde melk, kaas van rauwe melk, oude kaas, producten met pure gist, chiantiwijn, champagne, bier, zuurkool, zuurdesembrood, rauw vlees en rauwe vis, gerookte vis, gefermenteerde sauzen (Nederland, 2017). Zie dieetadviezen (folder).

[15] Extrapyramidale symptomen: bewegingsstoornissen ten gevolge van een verstoorde aansturing van de skeletspieren met oa.: onwillekeurige bewegingen van de gelaatsspieren en de ledematen, moeilijk op gang komen na stilzitten of stilstaan, pokerface, niet langdurig kunnen stilzitten of staan.

verhoogd risico op delirium, versnelde hartslag en veranderde mentale toestand (Trust, 2016).

- Combineren van ecstasy met citalopram, escitalopram, fluoxetine, paroxetine en duloxetine leidt tot een verminderd effect van ecstacy (Trust, 2016). Dit kan leiden tot het innemen van hogere dosissen met een verhoogd risico op overdosis (Farre et al., 2007). Duloxetine, paroxetine en sertraline verhogen de plasmaconcentratie van ecstacy (Trust, 2016).
- Combinatie van MAOIs of moclobemide met illegale stimulerende middelen zoals ecstasy, amfetamines en cocaïne kan een ernstige hypertensieve crisis uitlokken (Trust, 2016).
- Bij het combineren van fluoxetine en cannabis is er een verhoogd risico op het optreden van manie (Lindsey et al., 2012; Trust, 2016).
- Combineren van lsd met fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine geeft een verhoogd risico op flashbacks (Trust, 2016).
- Bupropion kan de psychische effecten van alcohol versterken (BCFI, 2017).
- Fluoxetine kan het effect van amfetamines verhogen, en vergroot het risico op een serotoninesyndroom[13] (Hilton, 2007; Trust, 2016).
- Er zijn geen problemen gemeld bij combineren van alcohol met citalopram, escitalopram, fluoxetine (tenzij er leverfunctiestoornissen zijn), sertraline en venlafaxine (Hilton, 2007; Trust, 2016).

5.3 Ongewenste effecten

5.3.1 Samenvatting

- Misselijkheid kan optreden bij de meeste antidepressiva. Misselijkheid en maag-darmklachten treden vaak op bij de start van een therapie met SSRI's. Ze treden op voor het antidepressieve effect aanvangt en zijn vaak een oorzaak van therapieontrouw.
- Veel antidepressiva geven gewichtstoename als ongewenst effect.
- Slaapstoornissen en sedatie zijn frequente ongewenste effecten.
- Frequent treden seksuele stoornissen op (ejaculatie- en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme).
- Risico op anticholinerge ongewenste effecten (monddroogte, obstipatie, urineretentie, gezichtsstoornissen, verwardheid, delirium), vooral met TCA's en aanverwanten, en met paroxetine.
- SSRI's kunnen het risico op maagbloeding verhogen. Vooral bij ouderen en in combinatie met bloedverdunnende geneesmiddelen.
- Er kan een tekort aan natrium in het bloed optreden met een risico van agitatie en verwardheid. Dit risico is groter bij ouderen. Het kan optreden bij inname van SSRI's, duloxetine, venlafaxine, moclobemide en mirtazapine.
- Een combinatie van verschillende serotonerge middelen onderling of met narcotische pijnstillers, amfetaminen, ecstacy of cocaïne, kan het serotoninesyndroom uitlokken. Dit is een ernstige aandoening gekenmerkt door psychische, autonome en bewegingsstoornissen. De medicatie dient onmiddellijk gestopt te worden.
- Antidepressiva beschermen tegen suïcide. Doch lijkt er, vooral bij jongere mensen (< 30j) een risico van een negatief effect op de suïcidegedachten. Dit risico is vooral verhoogd in de eerste maand van de behandeling, en tijdens de eerste maand na het stoppen van het geneesmiddel.
- Mianserine en mirtazapine kunnen in zeldzame gevallen beenmergdepressie veroorzaken.
- De MAO-remmers zijn omwille van potentieel ernstige ongewenste effecten (serotoninesyndroom, maligne neuroleptisch syndroom, ernstige hypertensie) tweedelijnsgeneesmiddelen.
- Bij personen met een bipolaire stoornis kunnen antidepressiva een manische fase uitlokken, waarschijnlijk is het risico het hoogst voor TCA's, venlafaxine, mianserine en fenelzine.
- Antidepressiva (vooral TCA's, SSRI's en bupropion) kunnen zorgen voor een verlaging van de convulsiedrempel.

5.3.2 Overzicht van vaak en soms voorkomende ongewenste effecten

Hier volgt een overzicht van de ongewenste effecten die bij de antidepressiva "vaak" (komen voor bij 1-10% (of meer) van de gebruikers) en "soms" (0,1-1% van de gebruikers) voorkomen. De ongewenste effecten die hoogst in het rijtje staan, komen bij meer antidepressiva voor, als ze naast elkaar staan, komen ze bij eenzelfde aantal antidepressiva voor (Schenau, 2016).

Ongewenste effecten komen frequent voor en worden vaak niet aldus herkend omdat zij zowel beschouwd kunnen worden als een ongewenst effect, als een symptoom van acute of chronische ziekte of als een "normaal" (verouderings)verschijnsel. Het herkennen van de ongewenste effecten is belangrijk omdat dit, indien ze erg storend zijn, aanleiding kan zijn om de behandeling te herevalueren: de dosering aan te passen, te switchen naar een ander geneesmiddel of het middel af te bouwen.

Enkele zeldzame (soms ernstige) ongewenste effecten worden in de volgende paragraaf besproken. Een volledig overzicht van alle ongewenste effecten per geneesmiddel kan je raadplegen via het bcfi of in het farmacotherapeutisch kompas.

	Vaak	Soms
Algemene klachten	• Droge mond, zweten • Beven • Moeheid • Verminderde eetlust • Opvliegers, koorts • Oedeem (vochtophoping onder de huid), algemene lusteloosheid • Lichtovergevoeligheid, rugpijn, vallen, griepachtige klachten, flauwvallen	• Tandenknarsen • Neusbloedingen • Menorragie (meer menstrueel bloedverlies) • Oorpijn • Keelontsteking, hyperglycemie, rillingen, dorst, koud zweet, luchtweginfecties, nachtzweten
Zenuwstelsel	• Duizeligheid • Hoofdpijn • Sufheid • Paresthesieën (gevoelsstoornis: alsof er mieren over de huid lopen) • Geeuwen • Abnormale dromen • Oorsuizen, verwardheid, concentratiestoornissen • Smaakstoornis • Ataxie[16] • Desoriëntatie, (hypo)manie, nachtmerries, hallucinaties • Geheugenstoornissen, migraine, spraakstoornissen, agressie,	• Convulsies (epileptische aanvallen) • Psychotische symptomen, evenwichtsstoornissen, Parkinsonachtige klachten

[16] Ataxie: coördinatiestoornis met verstoring van de willekeurige bewegingen. Uit zich in een onzeker looppatroon (als een "dronkenman"), onduidelijke spraak, trillen van de handen en dubbelzicht.

	depersonalisatie (vreemd onwerkelijk gevoel over jezelf)	
Oogaandoeningen	• Visusstoornissen • Wazig zien (lezen wordt moeilijker) • Verwijde pupil • Accomodatiestoornissen (scherp zien wordt moeilijker)	• Verhoogde bloeddruk • Te snelle hartfrequentie • Hartritmestoornissen • Houdingsduizeligheid, verlaagde bloeddruk • Te trage hartfrequentie
Maag-darmstoornissen	• Misselijkheid • Diarree • Braken • Obstipatie • Buikpijn, leverfunctiestoornis • Gestoorde spijsvertering • Flatulentie (winderigheid)	• Maagdarmbloedingen • Oprispingen, maagdarmontstekingen, leverschade, hepatitis, slokdarmontsteking, slikproblemen, speekselvloed, aambeien
Huidproblemen	• Jeuk • Urticaria (netelroos) • Huiduitslag • Allergische huidreacties	• Haaruitval • Droge huid, blozen, purpura (onderhuidse bloedingen, niet wegdrukbare roodheid)
Bewegingsaandoeningen	• Spierpijn • Gewrichtspijn • Spierschokken • Spierzwakte • Spierkrampen	• Rusteloosheid • Rusteloze benen • Acathisie[17] • Onwillekeurige bewegingen
Urinewegaandoeningen	• Moeilijk kunnen plassen • Urineretentie • Frequent kleine beetjes plassen • Dysurie (pijn bij het plassen)	• Nycturie (frequenter nachtelijk plassen) • Polyurie (veel moeten plassen) • Urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	• Libidostoornissen, erectiestoornissen, anorgasmie • Hevige menstruatie • Vertraagde ejaculatie	• Erectiestoornissen, vertraagde ejaculatie • Hevige menstruatie • Pijnlijke testikels

[17] Acathisie: bewegingsonrust waardoor men niet stil kan zitten en loopdwang ervaart, na het opstaan blijft de innerlijke onrust bestaan en gaat men terug zitten. Deze cyclus herhaalt zich steeds. Dit ongewenst effect komt typisch voor bij antipsychotica.

5.3.3 Frequent voorkomende ongewenste effecten

5.3.3.1 Misselijkheid en maag-darmklachten

De meeste antidepressiva geven zeer vaak tot vaak klachten van misselijkheid. Deze ontstaat door de overmaat aan serotonine in het maag-darmstelsel (Schenau, 2016). De SSRI's geven bovendien frequent andere maag-darmklachten zoals braken, diarree, obstipatie, maag- en darmkrampen. Ze treden meestal snel na de start van de behandeling op en verdwijnen binnen de eerste weken. Ze treden op voor het antidepressieve effect aanvangt en zijn vaak een oorzaak van therapieontrouw (BCFI, 2017).

In tegenstelling tot de andere antidepressiva geeft imipramine misselijkheid na het staken van de behandeling (Schenau, 2016).

5.3.3.2 Slaapstoornissen en sedatie

Een toename van serotonine en noradrenaline kan de slaapcontinuïteit verstoren en leiden tot slaapproblemen. Slaperigheid, slapeloosheid zowel als nachtmerries kunnen voorkomen. SSRI's geven vaak een voorbijgaande slapeloosheid aan het begin van de behandeling. Nachtmerries komen soms voor bij gebruik van nortriptyline, moclobemide en agomelatine (Nederland, 2017).

Nortriptyline en bupropion zijn activerende antidepressiva. Slaapproblemen kunnen vermeden worden door het geneesmiddel 's morgens in te nemen (Nederland, 2017).

Antidepressiva met een sederend effect zijn amitriptyline, imipramine, maprotiline, mianserine, mirtazapine en trazodon (BCFI, 2017). Trazodon is dermate sederend dat het in werkzame dosis onbruikbaar is als antidepressivum (Declercq et al., 2017).

5.3.3.3 Effect op het gewicht

Veel antidepressiva hebben gewichtstoename als belangrijk ongewenst effect. Sommigen geven een gewichtsvermindering. In de eerste maanden van de behandeling met SSRI's neemt het gewicht af, nadien kan een toename optreden (Schenau, 2016).

- Gewichttoename:
  - Zeer vaak: amitriptyline, clomipramine, mirtazapine,
  - Vaak: dosulepine, escitalopram, mianserine, nortriptyline, paroxetine, trazodon
  - Soms: citalopram, maprotiline, venlafaxine
  - Zelden: fluvoxamine
- Gewichtsafname:
  - Vaak: citalopram, duloxetine, fluoxetine
  - Soms: bupropion, escitalopram, trazodon, venlafaxine
  - Zelden: fluvoxamine

5.3.3.4 Seksuele stoornissen

Seksuele ongewenste effecten van de antidepressiva zijn: verminderd libido (minder zin in seks hebben), moeite om een orgasme te bereiken, erectiestoornissen, vertraagde, verminderde of pijnlijke ejaculatie (Nederland, 2017). Deze ongewenste effecten komen frequent voor en worden vaak enkel vernoemd als ernaar gevraagd wordt (Schenau, 2016).

Antidepressiva die seksuele klachten geven :

- Zeer vaak: paroxetine, sertraline, clomipramine
- Vaak: citalopram, escitalopram, fluoxetine, amitriptyline, nortriptyline, duloxetine, venlafaxine
- Soms: fluoxetine, fluvoxamine, dosulepine, imipramine, trazodon, fenelzine
- Zelden: maprotiline

Antidepressiva die geen seksuele klachten geven: bupropion, moclobemide, agomelatine, mianserine, mirtazapine, hypericum perforatum

5.3.3.5 Anticholinerge effecten

TCA's (minste bij nortriptyline) en paroxetine geven anticholinerge ongewenste effecten.

Het anticholinerg effect van geneesmiddelen kan gebruikt worden bij de behandeling: darmkrampstillend, verbeteren van urine-incontinentie, openzetten van de luchtwegen, verminderen van beven. De anticholinerge effecten bij de antidepressiva zijn echter niet bedoeld en uiten zich als ongewenste effecten. Deze ongewenste effecten zijn: monddroogte (met verhoogd risico op tandcariës), droge ogen, verminderd zweten, misselijkheid, obstipatie, slechter zien, urineretentie, duizeligheid, sufheid. Zelden cognitieve achteruitgang, versneld hartritme en ritmestoornissen (BCFI, 2017).

5.3.4 Soms voorkomende ongewenste effecten

5.3.4.1 Verhoogde kans op maagbloedingen

Serotonine speelt een rol bij het samenklonteren van de bloedplaatjes. SSRI's zorgen voor een verminderde vrijstelling van serotonine. Ze verhogen de kans op maag-darmbloedingen. Ook van venlafaxine, duloxetine en trazodon wordt aangenomen dat ze het risico op maagbloedingen verhogen.(Numans, De Wit, Dirven, & al.;, 2013) Het risico op bloedingen is nog hoger bij ouderen (>80j), personen met een maag-darmbloeding in de voorgeschiedenis, combinatie met middelen die de plaatjes remmen zoals bloedverdunners, ontstekingsremmers (NSAID's) en acetylsalicylzuur. Dit verhoogde bloedingsrisico kan het risico op bloedingen bij een operatie vergroten (Numans et al., 2013; Schenau, 2016).

5.3.5 Zelden voorkomende ongewenste effecten

5.3.5.1 Hyponatriëmie

SSRI's, duloxetine, venlafaxine, moclobemide en mirtazapine verhogen het risico op een te laag natrium in het bloed. Dit risico is groter bij patiënten met nierfunctiestoornissen, hartfalen en bij inname van andere geneesmiddelen nemen die het natrium verlagen (zoals diuretica of plaspillen, NSAID's of ontstekingsremmers en het anti-epilepticum carbamazepine). Ouderen zijn hier bijzonder gevoelig voor (BCFI, 2016a; Van Weel-Baumgarten et al., 2012). Een te laag natriumgehalte kan aanleiding geven tot verwardheid, bewustzijnsdaling, spierzwakte, misselijkheid, braken, epileptische insulten en zelfs overlijden (Schenau, 2016). Bij ouderen, bij risicopatiënten en bij personen die een SSRI nemen en acuut ziek zijn (braken, diarree) moet men het natrium in het bloed controleren en zich bewust zijn van dit ongewenste effect (Van Weel-Baumgarten et al., 2012).

5.3.5.2 Het serotoninesyndroom

Het serotoninesyndroom is een ernstige aandoening die meestal veroorzaakt wordt door een combinatie van verschillende serotonerge geneesmiddelen (MAO-inhibitoren, SSRI's, TCA's, bupropion, mirtazapine, trazodon, duloxetine, venlafaxine, sint-janskruid, lithiumzouten, antimigrainemiddelen (ergotderivaten en triptanen), antiparkinsonmiddelen (selegiline, rasagiline), narcotische pijnstillers (tramadol, pethidine, hydromorfon), dextrometorfaan, amfetaminen, ecstacy en cocaïne). Het kan ook ontstaan als men een nieuw serotonerg geneesmiddel te snel start na het stoppen van een ander serotonerg middel. Het is belangrijk om het geneesmiddelvrij interval dat geadviseerd wordt goed te respecteren. Soms wordt het veroorzaakt door een overdosering van één middel (BCFI, 2008).

De verschijningsvorm kan erg divers zijn. Typische symptomen zijn psychische stoornissen (agitatie, verwardheid, hypomanie), autonome stoornissen (lage of hoge bloeddruk, snelle hartslag, rillingen, koorts, zweten), bewegingsstoornissen (beven, spierstijfheid, spierkrampen, ataxie, acathisie) en maag-darmstoornissen (misselijkheid, diarree) (BCFI, 2008).

Bij vermoeden van een serotoninesyndroom moet men de verantwoordelijke medicatie onmiddellijk stoppen. Meestal verdwijnen de symptomen binnen de 24 à 48 uur. Bij ernstige symptomen is opname met intensieve ondersteunende zorg noodzakelijk (BCFI, 2008).

5.3.5.3 Suïcidegedachten en suïcidegedrag

Antidepressiva worden, naast psychotherapie, aanbevolen bij mensen met een ernstig depressie. Eén van de symptomen van een ernstige depressie is een verhoogd risico op suïcide. Er is in de wetenschappelijke literatuur nogal wat discussie geweest of antidepressiva het risico op suïcide doen toenemen of niet, en de onderzoeken zijn niet eenduidig (Schenau, 2016). Globaal gezien beschermen antidepressiva tegen suïcide, maar bij jongere mensen (onder de 30 jaar) en zeker bij kinderen en adolescenten is er toch een bewezen negatief effect van antidepressiva op de suïcidegedachten. Dit risico lijkt vooral verhoogd tijdens de eerste maand van de behandeling, en in de eerste maand na stoppen van de behandeling. Behandelaars dienen patiënten hier opmerkzaam op te maken, dit goed op te volgen en actief te bevragen (Declercq et al., 2017).

5.3.5.4 Risico op beenmergdepressie met mirtazapine en mianserine

Zeldzaam zijn gevallen van beenmergdepressie gerapporteerd. Er treedt een tekort aan witte bloedcellen op en dit uit zich als een acute infectie (koorts, keelpijn, mondslijmvliesontsteking). Meestal verschijnt het na 4-6 weken behandeling en verdwijnt het als men de behandeling stopt. De patiënt dient hierover geïnformeerd te worden en bij tekenen van infectie moet een bloedanalyse gebeuren. Dit ongewenst effect kan op alle leeftijden voorkomen, doch ouderen hebben een verhoogd risico (SKP, 2017).

5.3.5.5 Zeldzame ernstige ongewenste effecten bij gebruik van MAO-inhibitoren

MAO-inhibitoren kunnen een acute ernstige hoge bloeddrukcrisis uitlokken en een fatale hersenbloeding veroorzaken (Nederland, 2017).

Ze kunnen tevens manie en psychose, acute angstaanvallen, maligne neuroleptische syndroom[18], serotoninesyndroom, toxisch delier, fatale leverbeschadiging en een comateus beeld uitlokken (Nederland, 2017).

Omwille van deze potentieel ernstige ongewenste effecten zijn dit geen eerstelijnsgeneesmiddelen (Declercq et al., 2017).

5.4 Intoxicatie/overdosis

5.4.1 Samenvatting

- Intoxicaties met SSRI's verlopen meestal mild, tenzij het een mengintoxicatie betreft met verschillende middelen, dan kan het serotoninesyndroom of ernstige hypotensie voorkomen.
- Intoxicaties met TCA's kunnen zich uiten als een stimulering of onderdrukking van het centrale zenuwstelsel, plotse ernstige cardiale aritmieën kunnen lethaal zijn.
- Overdosering van duloxetine veroorzaakt meestal een depressie van het centrale zenuwstelsel. Het serotoninesyndroom kan optreden bij mono-intoxicaties en bij mengintoxicaties.
- Intoxicatie met venlafaxine geeft meestal een depressie van het centrale zenuwstelsel. Convulsies en hartritmestoornissen kunnen voorkomen. Rhabdomyolyse kan optreden met nierstoornissen of nierfalen tot gevolg. Het serotoninesyndroom kan optreden bij mono-intoxicaties en bij mengintoxicaties.
- Mono-intoxicatie met trazodon geeft een depressie van het centrale zenuwstelsel. Bij gemengde intoxicaties met andere dempende middelen kan dit ernstig zijn. Bij mengintoxicaties kan het serotoninesyndroom optreden.
- Een intoxicatie met bupropion geeft risico op hartritmestoornissen en moeilijk behandelbare convulsies. Deze kunnen levensbedreigend zijn.
- Een mono-intoxicatie met moclobemide kan een stimulatie of onderdrukking van het centraal zenuwstelsel geven. Ze is zelden ernstig. Bij mengintoxicaties kan het serotoninesyndroom optreden. Mengintoxicaties kunnen fataal zijn.
- Intoxicaties met fenelzine kunnen een levensbedreigende overprikkeling gevolgd door een depressie van het centraal zenuwstelsel veroorzaken. Multi-orgaanfalen en rhabdomyolyse kunnen dodelijk zijn.
- Intoxicaties met mianserine en mirtazapine verloopt meestal mild. Het geeft een depressie van het centraal zenuwstelsel. Bij mengintoxicaties met andere onderdrukkende middelen kan deze depressie ernstig zijn.
- Een acute intoxicatie met sint-janskruid geeft kans op lichtovergevoeligheid. Men moet gedurende 2 weken zonlicht mijden.

[18] Maligne neuroleptisch syndroom: ernstige aandoening gekenmerkt door spierstijfheid, koorts, ontregeling van het autonoomzenuwstelsel en bewustzijnsveranderingen. Hospitalisatie is noodzakelijk (BCFI, 2008).

5.4.2 Selectieve heropnameremmers

5.4.2.1 Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)
Geneesmiddelen: citalopram, dapoxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline

Een mono-intoxicatie met een SSRI verloopt meestal mild. Effecten na een overdosering zijn voor alle SSRI's min of meer vergelijkbaar en het gevolg van de serotonerge werking.

Misselijkheid, braken, diarree, tremor en een verminderd bewustzijn zijn de meest voorkomende effecten. Zowel tachycardie (te snelle hartslag) als bradycardie (vertraagde hartslag) kunnen voorkomen. Hyponatriëmie, convulsies en verlenging van de QT-interval[19] worden ook gerapporteerd (meest frequent met citalopram en escitalopram), maar zijn zeldzaam.

Bij overdosering, bij combinatie van twee SSRI's of bij combinatie van twee serotonerge geneesmiddelen (zoals SSRI's, MAO-remmers, tricyclische antidepressiva) kan het serotonine-syndroom[13] optreden.

In geval van een intoxicatie met verschillende (genees)middelen (vooral met tricyclische antidepressiva, antipsychotica en benzodiazepines) kunnen ernstige intoxicaties met bijvoorbeeld ernstige cardiovasculaire effecten (zoals b.v. ernstige hypotensie) voorkomen.

Fatale gevallen van overdosis betreffen meestal combinaties met andere middelen.

(Nederland, 2017; SKP, 2015b; Utrecht, 2017)

5.4.2.2 Selectieve noradrenaline-heropnameremmers
Geneesmiddel: reboxetine

Er zijn weinig gegevens betreffende overdosering van reboxetine. Klachten gerapporteerd bij dosissen hoger dan aanbevolen zijn orthostatische hypotensie, angst en hoge bloeddruk. Er zijn geen fatale gevallen van intoxicatie gekend bij inname van uitsluitend reboxetine. Eén geval van fatale overdosering werd gemeld met reboxetine in combinatie met amitriptyline (SKP, 2015c).

5.4.3 Niet selectieve heropnameremmers

5.4.3.1 Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten
Geneesmiddelen: amitriptyline, clomipramine, dosulepine, imipramine, maprotiline, nortriptyline

Het klinisch beeld na een intoxicatie met een TCA kan er zeer verschillend uitzien. De toxiciteit kan zich uiten als een stimulering van het centrale zenuwstelsel met opwinding, verwardheid, delier, hallucinaties, koorts, hyperreflexie en anticholinerge symptomen zoals droge mond, vergrote pupillen (soms echter vernauwde pupillen door alfa-adrenerge

[19] QT-interval: fase in een electrocardiogram die de tijd aangeeft gedurende dewelke de ventrikels van het hart samentrekken en terug ontspannen. Torsades de pointes zijn mogelijk fataal verlopende ventrikeltachycardieën, meestal geassocieerd aan een lange QT-tijd op ECG.

blokkade), urineretentie, obstipatie en darmverlamming. Er kan echter ook een ernstige onderdrukking van het centrale zenuwstelsel ontstaan met symptomen als slaperigheid, areflexie, verlaagde temperatuur, ademhalingsdepressie, coma en hypotensie en convulsies. Bij een intoxicatie met maprotiline (aanverwant van de TCA's) treden convulsies vaker op dan bij intoxicaties met de TCA's. Bij kinderen is elke inname van maprotiline, onafhankelijk van de hoeveelheid, mogelijks fataal (Nederland, 2017; Utrecht, 2017).

Ook kunnen plots ernstige cardiale aritmieën optreden leidend tot cardiale shock en coma (Nederland, 2017; Utrecht, 2017).

Bij combinatie van TCA's en andere serotonerge geneesmiddelen (zoals SSRI's en MAO-remmers) kan het serotoninesyndroom[13] optreden. Clomipramine is een meer potente serotonine heropnameremmer en kan mogelijk ook bij een mono-intoxicatie het serotoninesyndroom veroorzaken (Utrecht, 2017).

5.4.3.2 Niet-selectieve serotonine heropnameremmers
Geneesmiddelen: duloxetine, venlafaxine, trazodon

Duloxetine

Overdoseringen met duloxetine veroorzaken meestal een depressie van het centrale zenuwstelsel met symptomen van slaperigheid tot coma. Ook komen misselijkheid, braken, agitatie, tachycardie, hoge bloeddruk en duizeligheid vaak voor. Convulsies kunnen optreden maar komen minder vaak voor dan bij de TCA's, bupropion, venlafaxine en citalopram.

In mono-therapie of in combinatie met MAO-remmers, SSRI's en de TCA's kan het serotoninesyndroom[13] optreden. Dit treedt zelden op maar is al gerapporteerd na het innemen van één enkele tablet van 30mg (Nederland, 2017; Utrecht, 2017).

Venlafaxine

Het meest voorkomende verschijnsel na een intoxicatie met venlafaxine is een depressie van het centrale zenuwstelsel (van slaperigheid tot coma). Ook kunnen misselijkheid, braken, agitatie en duizeligheid voorkomen. Door een geremde heropname van noradrenaline kunnen snelle hartslag, hoge bloeddruk, zweten, beven en verwijde pupillen optreden. Soms komt een ernstige bloeddrukval voor. Veralgemeende convulsies treden vaak op. Ook rabdomyolyse[20] wordt regelmatig gezien bij ernstige intoxicaties. Secundair hieraan kunnen nierfunctiestoornissen en zelfs nierfalen optreden.

Venlafaxine kan, alleen of in combinatie met MAO-remmers, SSRI's en TCA's, het serotoninesyndroom[13] veroorzaken.

Venlafaxine is bij mono-intoxicaties toxischer dan de SSRI's. Convulsies en cardiale toxiciteit (QT-verlenging[19] met hartritmestoornissen) treden sneller op (Nederland, 2017; Utrecht, 2017).

---

[20] Rabdomyolyse: snelle afbraak van de willekeurige spieren. Afbraakproducten komen in het bloed terecht en kunnen de nier beschadigen. Symptomen zijn spierpijn, braken en verwardheid.

Trazodon

Overdoseringen met trazodon verlopen meestal mild. Meest voorkomende symptomen zijn ten gevolge van een onderdrukking van het centrale zenuwstelsel: algemene lusteloosheid, slaperigheid, ataxie**Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**, misselijkheid, braken. Ook kunnen een droge ond, lage bloeddruk, vertraagde of versnelde hartslag optreden. Minder frequent kan coma, convulsies, ademhalingsdepressie, hartritmestoornissen en ernstige bloeddrukval optreden.

Bij een gecombineerde intoxicatie met andere antidepressiva, antipsychotica en benzodiazepines kan er mogelijks ernstige depressie van het centrale zenuwstelsel optreden.

Bij combinatie van trazodon met andere serotonerge middelen (SSRI's of MAO-remmers) kan het serotoninesyndroom[13] optreden (Nederland, 2017; Utrecht, 2017).

5.4.3.3 Noradrenaline- en dopamine heropnameremmers
Geneesmiddel: bupropion

In het begin zijn er symptomen van onrust, verwardheid en agitatie. Indien de intoxicatie ernstig is kan dit overgaan in slaperigheid, apathie en algemene lusteloosheid.

Bij een ernstige intoxicatie ziet men herhaalde veralgemeende convulsies. Tachycardie en hartritmestoornissen komen voor. Levensbedreigende intoxicaties kunnen tot overlijden leiden als gevolg van moeilijk behandelbare convulsies gevolgd door hartstilstand (Nederland, 2017; Utrecht, 2017).

5.4.4 Monoamineoxidase (MAO)-inhibitoren
Geneesmiddel: moclobemide, fenelzine

Moclobemide

Een overdosering met moclobemide verloopt minder ernstig dan een overdosering met fenelzine. Symptomen zijn agitatie, agressie, snelle pols, hoge bloeddruk, misselijkheid en braken. Ook sufheid, koorts, zwakke tot afwezige reflexen en bloeddrukval kunnen optreden. Zelden treden ernstige symptomen op als coma, convulsies, spierstijfheid, ademhalingsdepressie, cardiovasculaire collaps en ernstige koorts. Meestal is bij fataal verlopende intoxicaties sprake van een intoxicatie met een combinatie van (genees)middelen.

Moclobemide kan bij mono-intoxicatie of bij combineren met andere antidepressiva (andere MAO-remmer, SSRI of TCA) het serotoninesyndroom[13] veroorzaken.

Fenelzine

Na acute intoxicatie met fenelzine bij iemand die dit middel niet chronisch gebruikt treedt een asymptomatische periode op van 6-12u. Nadien volgt een fase van exitatie met euforie, hypomanie, agitatie, hallucinaties, extrapyramidale symptomen[15], hoofdpijn, misselijkheid en braken, verwijde pupillen, spiertrekkingen, beven, speekselvloed, convulsies en soms zeer ernstige koorts. Deze kan levensbedreigend zijn en gepaard gaan

met versnelde pols en ademhaling, metabole acidose[21], verhoogd CO_2 in het bloed en spierrigiditeit. Nadien volgt een depressie van het centrale zenuwstelsel met hyporeflexie, coma, ademhalingsdepressie, lage bloeddruk en vertraagde pols. Nadien kan multi-orgaanfalen volgen met rabdomyolyse[20], bloedstolling en bloedafbraak, deze zijn meestal fataal (Nederland, 2017; Utrecht, 2017).

5.4.5 Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren

5.4.5.1 Melatonine agonisten
Geneesmiddel: agomelatine

De gegevens betreffende intoxicaties met agomelatine zijn schaars. Bij overdosering treden de ongewenste effecten in versterkte mate op: hoofdpijn, migraine, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, angst, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, buikpijn, zweten, rugpijn, moeheid en verhoogde leverenzymen.

Het risico op symptomen is groter bij ouderen boven de 75 jaar en bij personen met leverfunctiestoornissen (Utrecht, 2017).

5.4.5.2 Tetracyclische antidepressiva
Geneesmiddel: mianserine, mirtazapine

Meestal verlopen monointoxicaties met mianserine of mirtazapine mild. De belangrijkste symptomen zijn een depressie van het centrale zenuwstelsel met slaperigheid, misselijkheid en braken, duizeligheid, ataxie[Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.], vertraagde of ersnelde pols. Ernstige hartritmestoornissen, ademhalingsdepressie, convulsies en coma zijn minder waarschijnlijk maar mogelijk.

In geval van een gecombineerde intoxicatie met alcohol, andere antidepressiva, antipsychotica en benzodiazepines kan een ernstige depressie van het centraal zenuwstelsel optreden (Nederland, 2017; Utrecht, 2017).

5.4.6 Hypericum perforatum of sint-janskruid
Geneesmiddel: hypericum perforatum

Er zijn weinig gevallen van acute intoxicatie gekend. Omwille van een risico op lichtovergevoeligheid moet men na een intoxicatie gedurende twee weken blootstelling aan zonlicht vermijden (Nederland, 2017).

5.5 Gebruik van antidepressiva bij specifieke doelgroepen

5.5.1 Kinderen en jongeren

5.5.1.1 Depressieve stoornissen
Depressieve stoornissen bij kinderen en adolescenten kunnen aanleiding geven tot problemen op school en in de relatie met vrienden en familie, verhoogd risico op middelenmisbruik, automutilatie en poging tot of geslaagde suïcide. Naar schatting 5,7% van de 13-18 jarigen en 2,8% procent van de -13 jarigen hebben er last van (Cox et al.,

---

[21] Metabole acidose: verzuring van het bloed.

2014; Hetrick, McKenzie, Cox, Simmons, & Merry, 2012). Frequente symptomen zijn sombere stemming, verlies van interesse in activiteiten waarvan men eerder genoot, problemen met concentratie en motivatie, veranderingen in eetlust en slaap, prikkelbaarheid, fysieke klachten zoals hoofdpijn, maagpijn en soms suïcidegedachten. Onbehandelde depressie bij jongeren verhoogt het risico op depressie op volwassen leeftijd, hoe langer deze duurt, hoe moeilijker ze te behandelen is. 10% herstelt spontaan binnen de 3 maand, 50% binnen het jaar (Prodigy, 2013a).

Literatuuronderzoek naar de werkzaamheid van antidepressiva, psychotherapie (Cognitieve Gedrags Therapie), interpersoonlijke therapie en psychodynamische therapie afzonderlijk of in combinatie kan geen conclusies trekken betreffende de meest werkzame behandeling bij kinderen en jongeren (Cox et al., 2014).

De baten-risicobalans van de antidepressiva voor gebruik bij kinderen en adolescenten is onduidelijk uit wetenschappelijk onderzoek. Wetenschappelijk onderzoek werd meestal uitgevoerd bij kinderen en jongeren zonder comorbiditeit, met laag suïciderisico, matige depressie en bij een eerste episode. Het effect van antidepressiva bij ernstige depressies en bij comorbiditeit en hoog suïciderisico is dus ongekend. De meeste antidepressiva mogen niet gebruikt worden voor de behandeling van depressie bij kinderen onder de 18 jaar omwille van onvoldoende aangetoonde werkzaamheid, verhoogde kans op suïcidaal gedrag en vijandigheid en onvoldoende gegevens over het effect op groei en op de seksuele, cognitieve en emotionele ontwikkeling (Nederland, 2017). Hypericum perforatum mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 12 jaar (Nederland, 2017). Indien men beslist om een antidepressivum te gebruiken, wordt fluoxetine naar voor geschoven als eerste keuze en benadrukt men dat suïciderisico van dichtbij opgevolgd moet worden (Hetrick et al., 2012). Het middel is geregistreerd voor gebruik bij kinderen met een matige tot ernstige depressie vanaf de leeftijd van 8 jaar, bij wie er onvoldoende effect is na 4-6 psychotherapiesessies. Men dient alert te zijn op het verhoogde risico van suïcidaal gedrag, vijandigheid, (hypo)manie, neusbloedingen, groeiachterstand, vertraagde seksuele ontwikkeling en seksuele dysfunctie (Nederland, 2017). Gelijktijdige inname van fluoxetine en illegale drugs (cannabis, ecstacy, amfetaminen, cocaïne en lsd) kan leiden tot risicovolle interacties (cfr. interacties met alcohol en illegale drugs) (Trust, 2016). Globaal gezien beschermen antidepressiva tegen suïcide, maar juist bij jongere personen (<30j) en zeker bij kinderen en adolescenten is er een bewezen negatief effect van de antidepressiva op suïcidale gedachten (Declercq et al., 2017). Dit gegeven moet afgewogen worden tegen het feit dat een onbehandelde depressieve stoornis een belangrijke impact heeft op het schools en sociaal functioneren en geassocieerd is met risico op geslaagde suïcide (Hetrick et al., 2012).

5.5.1.2 Obsessieve-compulsieve stoornis

Diagnose en oppuntstelling van de behandeling van OCD bij kinderen dient te gebeuren door een kinder- of jeugdpsychiater. Fluvoxamine en sertraline kunnen gebruikt worden bij kinderen met OCS, mits zorgvuldige bewaking van de ongewenste effecten. Veiligheidsgegevens op lange termijn ontbreken. Men dient groei, seksueel functioneren en cognitieve- en gedragsontwikkeling te bewaken.

5.5.1.3 Enuresis nocturna (bedwateren)

Cfr. 4.8.

5.5.2 Zwangerschap en borstvoeding

Omwille van ethische redenen zijn er weinig wetenschappelijke gegevens betreffende de werkzaamheid van antidepressiva bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven. Men moet in deze omstandigheden de voorkeur geven aan niet-medicamenteuze therapieën tenzij er duidelijk winst te verwachten is van een medicamenteuze behandeling (SIGN, 2012). De SSRI's sertraline en (es)citalopram en de TCA's amitriptyline en nortriptyline zijn bij een stricte indicatie de eerste keuze voor behandeling tijdens de zwangerschap. Tijdens het 3e zwangerschapstrimester moet men rekening houden met de kans op ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene. Bij gebruik van de SSRI's is er een verhoogd risico op persisterende pulmonale hypertensie[5] bij de pasgeborene (Declercq et al., 2017; Nederland, 2017). Tijdens de borstvoeding wordt sertraline als SSRI en nortriptyline als TCA aanbevolen als eerste keuze middelen(Nederland, 2017). Er wordt gekozen voor de laagst mogelijke werkzame dosis gedurende een zo kort mogelijke periode (SIGN, 2012).

5.5.3 Ouderen

Antidepressiva zijn geïndiceerd voor gebruik bij ouderen in geval van een ernstige depressie, angststoornissen en neuropathische pijn.

5.5.3.1 Depressie

Depressie op oudere leeftijd is een ernstige diagnose (meer kans op sterfte, invaliditeit, functionele beperkingen, angst, cognitieve achteruitgang, dementie, suïcidale gedachten en (geslaagde) suïcidepogingen). Het is een moeilijke diagnose waarbij de differentiaaldiagnose met andere ziektebeelden en normale problemen van oudere leeftijd of dementie moet gemaakt worden.

De niet-medicamenteuze maatregelen bestaan uit educatie, de oudere laten meebeslissen in de behandelingsvorm, activering door middel van dagstructurering en activiteitenplanning en het aanbieden van plezierige en betekenisvolle activiteiten. Het effect van psychotherapie voor depressie bij ouderen is minder goed onderbouwd dan bij niet-oudere volwassenen. 'Life-review'-therapie (het ophalen van positieve herinneringen) wordt specifiek bij ouderen effectief bevonden. Cognitieve gedragstherapie en 'problem solving'-therapie worden ambulant aangeboden.

Antidepressiva zijn mogelijks minder werkzaam bij ouderen, maar bij een ernstige depressie is het effect van antidepressiva ook bij ouderen bewezen en sterk aanbevolen. De combinatie van antidepressiva met psychotherapie kan bij een recidiverende depressie overwogen worden wanneer deze combinatie al succesvol gebleken was in de acute fase van de depressie. Bij een milde of matige depressie is er een indicatie voor het starten van een antidepressivum indien de niet-medicamenteuze aanpak faalt, wanneer de patiënt medicatie wenst of bij een recidief van een depressie die voordien succesvol werd behandeld met een antidepressivum. Er is een lichte voorkeur voor SSRI's, maar de uiteindelijke keuze (SSRI of TCA) zal afhankelijk zijn van de andere chronische ziektes bij de oudere en de te verwachten ongewenste effecten (cfr. 5.5.3.4.). Bij de SSRI's is sertraline het voorkeursproduct omwille van minder kans op interactie met andere medicijnen. Bij de TCA's gaat de voorkeur bij ouderen naar nortriptyline wegens minder anticholinerge ongewenste effecten.

Bij kwetsbare ouderen[22] zal men steeds starten met een verlaagde dosis en kan het soms twaalf weken duren alvorens er respons wordt gezien. Na herstel wordt aanbevolen om de behandeling 6 tot 12 maanden aan te houden. Het is van belang om duidelijke afspraken te maken voor het herevalueren en eventueel stoppen van de behandeling om een onnodig chronische behandeling met antidepressiva te vermijden.

Bij therapieresistente depressies bij ouderen is er een bewezen meerwaarde voor het toevoegen van lithium aan het antidepressivum. Het gebruik van elektroconvulsietherapie (ECT) is een bewezen effectieve strategie bij ernstige depressies en kan overwogen worden bij een oudere patiënt met resistente ernstige depressie (Declercq et al., 2017).

5.5.3.2 Angststoornissen

Bij veralgemeende angststoornis en paniekstoornis is, ook bij ouderen, niet-medicamenteuze therapie de eerste keuze behandeling. Cognitieve gedragstherapie, relaxatie, blootstellingstherapie en angstmanagement/paniekmanagement zijn werkzaam. Indien deze behandelingen onvoldoende effectief zijn kan men antidepressiva starten. SSRI's of TCA's zijn de middelen van eerste keuze. Ook venlafaxine is bewezen werkzaam.

Bij sociale fobie is individuele cognitieve gedragstherapie de meest werkzame interventie. Medicatie is geen eerste keuze. De SSRI's, duloxetine en venlafaxine zijn bewezen werkzaam.

5.5.3.3 Neuropathische pijn

Amitriptyline (TCA), duloxetine, gabapentine en pregabaline (anti-epileptica) zijn werkzaam bij neuropathische pijn. Amitryptiline is, ook bij ouderen, het middel van eerste keuze. Indien amitriptyline gecontra-indiceerd is (cfr. 5.5.3.4.) of onvoldoende werkzaam is gaat de keuze uit naar gabapentine. Sommige richtlijnen raden nortriptyline (TCA met minder anticholinerge werking) als alternatief voor amitriptyline aan indien dit middel doeltreffend is voor de aanpak van de pijn, maar gestopt moet worden omwille van ongewenste effecten (beperkt wetenschappelijk bewijs, voornamelijk expert-opinion) (Farmaka, 2017).

Neuropathische pijn ten gevolge van trigeminusneuralgie[23] wordt behandeld met het anti-epilepticum carbamazepine en dit op basis van "goede medische praktijkvoering"[24]. Bij falen van de behandeling moet men chirurgie overwegen (BCFI, 2015a).

5.5.3.4 Contra-indicaties, interacties, ongewenste effecten

TCA's zijn gecontra-indiceerd bij cardiale pathologie, dementie, geslotenhoekglaucoom, prostatisme of een voorgeschiedenis van urineretentie omdat zij deze aandoeningen kunnen verergeren. SSRI's worden best niet samen gebruikt met NSAID's of

---

[22] Kwetsbaarheid bij ouderen ontstaat door de achteruitgang van fysiologische systemen inherent aan het verouderen, er ontstaat er een verhoogd risico op ziekte en complicaties en een verhoogde gevoeligheid voor de negatieve effecten van geneesmiddelen.

[23] Trigeminusneuralgie: een aandoening van de vijfde hersenzenuw (de trigeminuszenuw) die periodes van zenuwpijn veroorzaakt in de gebieden van het gezicht die door deze zenuw worden bezenuwd (ogen, neus, kruin, voorhoofd, boven- en onderkaak).

[24] Goede Medische Praktijkvoering: Behandelingen die ondanks onvoldoende/afwezig wetenschappelijk bewijs van werkzaamheid/veiligheid toch beschouwd worden als een essentieel onderdeel van goed medisch handelen ("good clinical practice").

bloedplaatjesremmers, bij personen met een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale bloeding of bij de ziekte van Parkinson (Farmaka, 2017).

Het risico op ongewenste effecten is groter bij ouderen, omwille van comorbiditeit (tegelijk voorkomen van verschillende ziektes), gebruik van meerdere geneesmiddelen (polyfarmacie) en een verhoogde kwetsbaarheid[22]. Ouderen zijn gevoeliger voor cognitieve achteruitgang, verwardheid, delier, vallen, maag-darmstoornissen (droge mond, misselijkheid, maaglast, constipatie, maagbloedingen) en hyponatriëmie (Farmaka, 2017). SSRI's en venlafaxine kunnen bij de start van de behandeling een toename van angst, agitatie en slaapstoornissen veroorzaken, terwijl het antidepressieve/angstremmende effect nog niet aanwezig is.

5.6 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Volgens de medische minimumnormen voor een rijbewijs zijn gewone bestuurders met een tijdelijke, belangrijke of regelmatige terugkerende stemmingsstoornis van het depressieve type niet rijgeschikt. Indien de persoon onder regelmatig geneeskundig toezicht staat, een volledig inzicht in zijn aandoening heeft en minstens zes maand geen klachten heeft, kan hij rijgeschikt worden verklaard. De geldigheidsduur van deze rijgeschiktheid bedraagt maximaal 3 jaar. Beroepschauffeurs die aan een depressieve stoornis lijden, zijn niet rijgeschikt tenzij zij na voorlegging van een gunstig verslag van een psychiater rijgeschikt worden verklaard (Gezondheid.be, 2015).

Voor patiënten die behandeld worden met antidepressiva is er een onderverdeling in categorieën op basis van het effect van de middelen op de rijvaardigheid (overeenkomstig de categorie-indeling van de International Council on Alcohol, Drugs & Trafic Safety).

Categorie I: Geneesmiddelen met geen of weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van < 0.5 ‰. De eerste dagen kunnen ongewenste effecten met een negatieve invloed op de rijvaardigheid optreden. Het advies is om geen voertuig te besturen zolang deze ongewenste effecten optreden.

Antidepressiva in categorie I: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine*, Fluvoxamine, Paroxetine*, Sertraline, Reboxetine, Venlafaxine*, Moclobemide*, Agomelatine

*Bij hoge dosering kan het effect op de rijvaardigheid worden versterkt.

Categorie II: Geneesmiddelen met lichte tot matige negatieve invloed op de rijvaardigheid. Vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van 0.5 tot 0.8 ‰. Het wordt ontraden om de eerste week van de behandeling met de auto te rijden.

Antidepressiva in categori II: Clomipramine, Imipramine, Maprotiline, Nortriptyline*, Duloxetine, Fenelzine

*niet met de auto rijden zolang de ongewenste effecten aanhouden.

Categorie III: Geneesmiddelen met een ernstige op potentieel gevaarlijke invloed op de rijvaardigheid. Vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van >0.8 ‰. Het wordt uitdrukkelijk ontraden om te rijden.

Antidepressivum in categorie III: Trazodon

Categorie III -> I: Geneesmiddelen met een ernstige of potentieel gevaarlijke invloed op de rijvaardigheid. Vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van >0.8 ‰. Het wordt nadrukkelijk ontraden om te rijden. Afhankelijk van de dosis, de duur en het tijdstip van inname gaan sommige van deze medicijnen naar een categorie I. Dan mag je weer rijden, indien je geen rijgevaarlijke ongewenste effecten ervaart.

Amitriptyline*, Dosulepine*, , Mianserine*, Mirtazapine*

*voor specifieke adviezen rijvaardigheid naargelang duur, dosis en tijdstip van inname zie: https://www.rijveiligmetmedicijnen.nl/

Voor Hypericum Perforatum is er geen speciaal advies, de effecten op de rijvaardigheid zijn niet onderzocht.

6 Afbouw en stop van antidepressiva

6.1 Indicaties voor afbouw of stop

Er worden massaal antidepressiva voorgeschreven. Een goede indicatiestelling kan overbehandeling voorkomen. De niet-medicamenteuze aanpak is de basisbehandeling van ziektebeelden die met antidepressiva behandeld worden. Bij een goede indicatiestelling worden antidepressiva aan de niet-medicamenteuze behandeling toegevoegd. Negen op tien voorschriften voor antidepressiva betreffen langdurige inname omwille van problemen bij het stoppen (Healy, 2015). Deze kunnen beperkt worden door de patiënt bij het begin van de behandeling goed te informeren over de behandeltermijn en de noodzaak tot afbouw bij het stoppen van het geneesmiddel. Bij iemand die chronisch een antidepressivum inneemt moet men steeds nagaan of dit nog geïndiceerd is.

6.1.1 Depressieve stoornissen

Na een eerste episode van een matige tot ernstige depressie wordt geadviseerd om de geneesmiddelen gedurende ten minste zes maanden in te nemen (Declercq et al., 2017). Bij patiënten met verhoogd hervalrisico is het aan te bevelen om de medicatie ten minste 2 jaar verder te zetten en nadien te herevalueren. Het is belangrijk de patiënt bij de start van een behandeling goed te informeren betreffende de te verwachten termijn van medicamenteuze behandeling en duidelijke afspraken te maken voor het herevalueren en eventueel stoppen van de behandeling om een onnodig chronische behandeling met antidepressiva te vermijden.

6.1.2 Angststoornissen

Bij een voldoende effect van een behandeling van angst met een antidepressivum wordt geadviseerd om het middel ten minste zes tot twaalf maanden na herstel te blijven nemen. Nadien wordt het middel geleidelijk afgebouwd (Hassink-Franke, Terluin, Van Heest, & al., 2012). (cfr. 6.2.)

6.1.3 Obsessieve-compulsieve stoornis/Posttraumatische stressstoornis

Na een voldoende effect van een behandeling met een SSRI bij OCD wordt geadviseerd om gedurende minstens 12 maanden de behandeling aan te houden. Er is in studies herval bij 50% van de patiënten na 12 weken therapiestop. De afbouw moet geleidelijk gebeuren (cfr. 6.2.) (Brakoulias, 2015; Wallace & Cooper, 2015).

6.1.4 Neuropathische pijn

Indien er een voldoende pijncontrole is met een TCA of duloxetine wordt deze behandeling meestal langdurig aangehouden. Indien er gedurende geruime tijd een goede pijncontrole is kan men overwegen om de dosis geleidelijk te verlagen tot een zo laag mogelijke aanvaarbare dosis. De behandeling is vaak chronisch (Prodigy, 2015b).

6.1.5 Enuresis nocturna

Bij enuresis nocturna is de maximale behandelduur met desmopressine en imipramine 3 maanden. Nadien wordt het middel geleidelijk afgebouwd (Boomsma et al., 2006).

6.2 Ontwenningsverschijnselen en afbouwprotocol

Antidepressiva dienen geleidelijk afgebouwd te worden op basis van de klachten. Ontwenningsverschijnselen te wijten aan een te snelle afbouw zijn, naast het opnieuw optreden van tekenen van depressie, ook angst, maag- darmstoornissen, hoofdpijn, slapeloosheid, verhoogde prikkelbaarheid, spierpijn en malaise. De kans op

ontwenningsverschijnselen is groter naarmate het middel langer wordt ingenomen of een kortere halfwaardetijd heeft. Deze verschijnselen treden meestal een paar dagen na het stoppen van het antidepressivum op. De snelheid van afbouw is afhankelijk van de halfwaardetijd van het antidepressivum. Antidepressiva met een korte halfwaardetijd kunnen afgebouwd worden door de dosis met 25 % te verminderen om de 4 tot 6 weken. Indien de afbouw van een middel met een korte halfwaardetijd (zoals paroxetine) moeilijk verloopt, kan men eventueel switchen naar een SSRI met een lange halfwaardetijd zoals fluoxetine (Wilson & Lader, 2015). Voor middelen met een zeer lange halfwaardetijd zoals fluoxetine is dergelijke trage afbouw niet nodig.

Een te snelle afbouw of stop van een MAO-inhibitor kan neuropsychiatrische symptomen uitlokken zoals ernstige angst, agitatie, slaapstoornissen, hallucinaties, delirium en paranoïde psychose. Men dient de dosis zorgvuldig te verlagen tot volledige stopzetting van de behandeling (Journal, 2010; SKP, 2016).

Link naar een check-list met mogelijke withdrawal verschijnselen en een tabel met afbouwadvies.

7 Lijst met stofnamen en merknamen van de anti-depressiva.

https://db.farmaka.be/vad/antidepressiva.php

8 Referenties

(SIGN), S. I. G. N. (2012). Management of perinatal mood disorders. *SIGN*.

APA. (2013). Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen : DSM-5. *DSM-5, 5e Editie*.

BCFI. (2008). Het serotoninesyndroom en het maligne neurolepticasyndroom. *Folia pharmacotherapeutica, 35*, 10-11.

BCFI. (2008-2015). Aanpak van angststoornissen. *Transparantiefiche*.

BCFI. (2015a). Neuropathische pijn. *Transparantiefiche*.

BCFI. (2015b). Slapeloosheid. *Transparantiefiche*. Retrieved from https://tf.farmaka.be/files/non_digitized/79_non_digitized_nl.pdf

BCFI. (2016a). Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong. *Folia pharmacotherapeutica, 43*(juni 2016), 54.

bcfi. (2016b). Transparantiefiche angststoornissen. *Transparantiefiche*.

BCFI. (2017). Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium*.

Boomsma, L., Van Dijk, P., Dijkstra, R., & al., e. (2006). NHG-Standaard Enuresis nocturna. *NHG-standaard*. Retrieved from https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-enuresis-nocturna#note-30

Brakoulias, V. (2015). Managing obsessive compulsive disorder. *Australian Prescriber, 38*, 121-123. Retrieved from https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/managing-obsessive-compulsive-disorder

Briggs, G., Freeman, R., & Yaffe, S. (2011). Drugs in Pregnancy and lactation. *Philadelphia, 9th edition*.

Caldwell, P. H., Sureshkumar, P., & Wong, W. C. (2016). Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD002117. doi:10.1002/14651858.CD002117.pub2

Caria, A. (2016). Prendre un médicament antidépresseur. *Brochure d'info médicaments psychotropes*. Retrieved from http://www.psycom.org/Medicaments-psychotropes/Medicaments-psychotropes/Antidepresseurs

Cipriani, A., Babui, C., Butler, R., Hatcher, S., & Geddes, J. (2011). Depression in adults: drug and physical treatments. *Clinical Evidence, 05*, 1-40.

Cleare, A., Pariante, C. M., Young, A. H., Anderson, I. M., Christmas, D., Cowen, P. J., . . . Members of the Consensus, M. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol, 29*(5), 459-525. doi:10.1177/0269881115581093

Couneson B., L. G., Van Damme J., Van Herzele P. (2017). Cybele. *Cybele*.

Cox, G. R., Callahan, P., Churchill, R., Hunot, V., Merry, S. N., Parker, A. G., & Hetrick, S. E. (2014). Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*(11), CD008324. doi:10.1002/14651858.CD008324.pub3

Declercq, T., Habraken, H., Van Den Ameele, H., Callens, J., De Lepeleire, J., & Cloetens, H. (2017). Depressie bij volwassenen. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica*.

EAAD. (2017). iFightDepression Self-Management Tool. *http://ifightdepression.com/be/index.php?id=9917*.

Eyding, D., Lelgemann, M., Grouven, U., Harter, M., Kromp, M., Kaiser, T., . . . Wieseler, B. (2010). Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *Bmj, 341*, c4737. doi:10.1136/bmj.c4737

Farmaka. (2017). Formularium Ouderenzorg. *online Formularium Ouderenzorg*. Retrieved from https://www.farmaka.be/nl/formularium

Farre, M., Abanades, S., Roset, P. N., Peiro, A. M., Torrens, M., O'Mathuna, B., . . . de la Torre, R. (2007). Pharmacological interaction between 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and paroxetine: pharmacological effects and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther, 323*(3), 954-962. doi:10.1124/jpet.107.129056

Gezondheid.be. (2015). Medische minimumnormen voor een rijbewijs. *Gezondheid.be*. Retrieved from http://wetten.overheid.nl/BWBR0011362/2017-05-12

Hassink-Franke, L., Terluin, B., Van Heest, F., & al., e. (2012). NHG-Standaard Angst (tweede herziening). *Huisarts en Wetenschap*.

Hay, P. (2013). Assessment and management of eating disorders: an update. *Australian Prescriber, 36*, 154-157. Retrieved from https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/assessment-and-management-of-eating-disorders-an-update

Healy, D. (2015). Serotonin and depression. *Bmj, 350*, h1771. doi:10.1136/bmj.h1771

Hetrick, S. E., McKenzie, J. E., Cox, G. R., Simmons, M. B., & Merry, S. N. (2012). Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev, 11*, CD004851. doi:10.1002/14651858.CD004851.pub3

Hilton, T. (2007). Pharmacological issues in the management of people with mental illness and problems with alcohol and illicit drug misuse. *Crim Behav Ment Health, 17*(4), 215-224. doi:10.1002/cbm.669

Hulpgids.nl, R. (2017). Monoamino-oxidase (MAO) remmers. *Hulpgids (De gids voor de geestelijke gezondheidszorg)*. Retrieved from http://hulpgids.nl/informatie/medicijnen/antidepressiva/monoamino-oxidase-(mao)-remmers/

Journal, B. P. (2010). A practical guide to stopping medicines in older people. *Best Practice Journal*(27).

Lindsey, W. T., Stewart, D., & Childress, D. (2012). Drug interactions between common illicit drugs and prescription therapies. *Am J Drug Alcohol Abuse, 38*(4), 334-343. doi:10.3109/00952990.2011.643997

Mieke van Driel, P. C. (2008). Evidence-Based Medicine : verzameling van de belangrijkste epidemiologische en statistische termen in Evidence-Based Medecine. . *Minerva*. Retrieved from http://www.minerva-ebm.be/Home/Glossary?alpha=p#glossaryId65

Nankivell, G., & Caldwell, P. H. Y. (2014). Paediatric urinary incontinence. *Australian Prescriber, 37*(6), 192-195. doi:10.18773/austprescr.2014.075

Nederland, Z. (2017). Farmacotherapeutisch Kompas. *Farmacotherapeutisch kompas*.

NHG. (2014). NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen. *NHG-standaard*. Retrieved from https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-slaapproblemen-en-slaapmiddelen

NICE. (2013a). Neuropathic pain: pharmacological management. *NICE*. Retrieved from https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence

NICE. (2013b). Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. *NICE clinical guideline*.

NICE. (2016). Depression in adults: recognition and management. *NICE clinical guideline, cg90*.

NICE. (2017). Eating disorders: recognition and treatment. Full guideline. *NICE*. Retrieved from https://www.nice.org.uk/guidance/ng69/evidence

Numans, M., De Wit, N., Dirven, J., & al.;, e. (2013). NHG-standaard Maagklachten (derde herziening). *Huisarts en Wetenschap, 56*, 26-35. Retrieved from https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-maagklachten#Verwijzing/beleidnagastroscopie

Pettinati, H. M., O'Brien, C. P., & Dundon, W. D. (2013). Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. *Am J Psychiatry, 170*(1), 23-30. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12010112

Prodigy. (2013a). Depression in children. *Prodigy Guideline*. Retrieved from https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/Topics/View/-344106

Prodigy. (2013b). Depression: antenatal and postnatal. *Prodigy Guideline*. Retrieved from https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/Topics/View/-297336

Prodigy. (2013c). Obsessive-compulsive disorder. *Prodigy Guideline*. Retrieved from http://www.vertalen.nu/vertaal?vertaal=volgens&van=nl&naar=fr

Prodigy. (2013d). Post-traumatic stress disorder. *Prodigy Guideline*. Retrieved from https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/Topics/View/-449880

Prodigy. (2014a). Betwetting (enuresis). *Prodigy Guideline*. Retrieved from https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/Topics/View/-477743

Prodigy. (2014b). Eating disorders. *Prodigy Guideline*. Retrieved from https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/Topics/View/-389516

Prodigy. (2015a). Insomnia. *Prodigy Guideline*. Retrieved from https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/Topics/View/-376451

Prodigy. (2015b). Neuropathic pain: drug treatment. *Prodigy Guideline*. Retrieved from https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/Topics/View/-467188

Rédaction Prescrire. (2015). Agomélatine avec ou sans "livret-patient: à écarter. *La Revue Prescrire, 35*(381), 502.

Schenau, J. v. I. (2016). Antidepressiva 2016. Weet wat je slikt, weet hoe je moet stoppen.

SKP. (2015a). Duloxetine (samenvatting van de productkenmerken). *Samenvatting van de productkenmerken*.

SKP. (2015b). Fluoxetine (Samenvatting van de productkenmerken). *Samenvatting van de productkenmerken*.

SKP. (2015c). Reboxetine (samenvatting van de kenmerken van het product). *Samenvatting van de productkenmerken*

SKP. (2015d). Venlafaxine (samenvatting van de productkenmerken). *SKP*.

SKP. (2016). Nardelzine (samenvatting van de productkenmerken). *Samenvatting van de productkenmerken*.

SKP. (2017). Mianserine (samenvatting van de productkenmerken). *Samenvatting van de productkenmerken*.

Soomro, G. (2012). Obsessive compulsive disorder. *Clinical Evidence, 01*, 1-28.

Sweetman, S. C. (2009). Martindale, The complete drug reference *Martindale, thirty-sixth edition*.

Trust, N. F. (2016). Psychotropic Drug Interactions with Illegal Drugs/Non-Drugs. *NHS (Poster for printing)*. Retrieved from https://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/psychotropics_and_non_drug_interactions_-_feb_14.pdf

Utrecht, U. (2017). Vergiftigingen.info. *Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum*. Retrieved from https://www.vergiftigingen.info/stofmonografie_inzien.htm?execution=e7s4#Casuistiek

Van Weel-Baumgarten, E., Van Gelderen, M., Grundmeijer, H., Licht-Strunk, E., Van Marwijk, H., Van Rijswijk, H., . . . Van der Weele, G. (2012). NHG-Standaard depressie: tweede herziening. *Huisarts en Wetenschap, 55*, 252-259.

Vlaams Instituut Gezond Leven (2017a). Depressie. Retrieved from https://www.fitinjehoofd.be/veel-voorkomende-klachten/depressie

Vlaams Instituut Gezond Leven (2017b). Aan de slag met Fit in je Hoofd. Retrieved from https://www.fitinjehoofd.be/professionals/aan-de-slag-met-fit-in-je-hoofd

Wallace, D., & Cooper, J. (2015). Update on the management of post-traumatic stress disorder. *Australian Prescriber, 38*, 55-59. Retrieved from https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/update-on-the-management-of-post-traumatic-stress-disorder

Wilson, E., & Lader, M. (2015). A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. . *Ther Adv Psychopharmacol, 5*, 357-368.